DERIVADOS DE AMIDAS POLICÍCLICAS COMO INHIBIDORES DE CDK9

La presente invención se relaciona con ciertos derivados de piridina o pirimidina para usar en el tratamiento de ciertas enfermedades, en particular para una enfermedad proliferativa tal como cáncer y en la preparación de medicamentos para usar en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, con nuevos derivados de piridina o pirimidina y con procesos para su preparación, así como también con composiciones farmacéuticas que los contienen como ingredientes activos.

Las proteína quinasas dependientes de ciclina (CDK) representan una familia de serina/treonina proteína quinasas que se vuelven activas ante su unión a un socio regulatorio de ciclina. Los complejos CDK/ciclina se identificaron primeramente como reguladores de la progresión del ciclo celular. Más recientemente, sin embargo, los complejos de CDK/ciclina también se han relacionado con la transcripción y el procesamiento del ARNm. El CDK9/PTEFb (factor de elongación de transcripción positivo b) fosforila el dominio carboxilo terminal (CTD) de la subunidad grande de la ARN polimerasa II (RNAP II), predominantemente en Ser-2, regulando la elongación de la transcripción. La inhibición de CDK9 y la represión transcripcional resultan en un agotamiento rápido de los transcriptos de ARNm de vida corta y las proteínas asociadas incluyendo a Mcl1 y c-myc, lo que conduce a la inducción de apoptosis en células tumorales hiperdependientes de estas proteínas de supervivencia. El direccionamiento contra las CDK transcripcionales incluyendo a CDK9, por lo tanto, representa una estrategia terapéutica para tratar tipos tumorales hiperdependientes de estas proteínas lábiles de pro supervivencia incluyendo, a título enunciativo no taxativo, malignidades

hematológicas tales como leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B grandes difusas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular y tumores sólidos tales como cáncer de mama, cáncer de pulmón, neuroblastoma y cáncer de colon. Los inhibidores de CDK9 también pueden tener utilidad terapéutica en otras indicaciones de enfermedad incluyendo cardiología, virología, inflamación y dolor.

En la presente documentación se divulga una serie de nuevos derivados de piridina o pirimidina que inhiben a CDK9 y que pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. En particular los compuestos son para usar en el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer incluyendo malignidades hematológicas tales como leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B grandes difusas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular y tumores sólidos tales como cáncer de mama, cáncer de pulmón, neuroblastoma y cáncer de colon.

La Figura 1 es un difractograma de rayos X en polvo representativo de la Forma A de (1S,3R)-3-acetamido-N-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-yl)piridin-2-il)ciclohexanocarboxamida (Ejemplo 14).

La Figura 2 es un termograma de DSC/TGA representativo de la Forma A de (1S,3R)-3-acetamido-N-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexanocarboxamida (Ejemplo 14).

La Figura 3 es un difractograma de rayos X en polvo representativo de la Forma A de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexanocarboxamida (Ejemplo 25).

La Figura 4 es un termograma de DSC/TGA representativo de la Forma A de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-

dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexanocarboxamida (Ejemplo 25).

La Figura 5 es un difractograma de rayos X en polvo representativo de la Forma B de (1S,3R)-3-acetamido-N-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexano-1-carboxamida (Ejemplo 86).

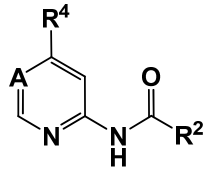
La Figura 6 es un termograma de DSC/TGA representativo de la Forma B de (1S,3R)-3-acetamido-N-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexano-1-carboxamida (Ejemplo 86).

La Figura 7 es un difractograma de rayos X en polvo representativo de la Forma B de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2- il)ciclohexanocarboxamida (Ejemplo 2).

La Figura 8 es un termograma de DSC/TGA representativo de la Forma B de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexanocarboxamida (Ejemplo 2).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proveen compuestos de fórmula I:



(I)

donde:

A es C(R^5) o N;

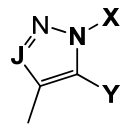
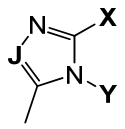
R^5 es H, C_{1-3} alquilo, CN o halógeno;

R^2 es heterocicloalquilo de 3-7 miembros o cicloalquilo de 3-7 miembros;

opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el

grupo que consiste en R^{10}, OR^{10}, SR^{10}, $S(O)R^{10}$, $S(O)_2 R^{10}$, $C(O) R^{10}$, $C(O)O R^{10}$, $OC(O) R^{10}$, $OC(O)O R^{10}$, NH_2, $NH R^{10}$, $N(R^{10})_2$, $NHC(O)H$, $NHC(O) R^{10}$, $N R^{10}C(O)H$, $N R^{10}C(O) R^{10}$, $NHS(O)_2 R^{10}$, $N R^{10}S(O)_2 R^{10}$, $NHC(O)O R^{10}$, $N R^{10}C(O)O R^{10}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NH R^{10}$, $NHC(O)N(R^{10})_2$, $N R^{10}C(O)NH_2$, $N R^{10}C(O)NH R^{10}$, $N R^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH R^{10}$, $C(O)N(R^{10})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHO R^{10}$, $C(O)NHS(O)_2 R^{10}$, $C(O)N R^{10}S(O)_2 R^{10}$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH R^{10}$, $S(O)_2N(R^{10})_2$, $S(O)_2NHC(O)O R^{10}$, $S(O)_2N R^{10}C(O)O R^{10}$, $C(O)H$, $C(O)OH$, OH, CN, NO_2 , F, Cl, Br y I; , donde uno o más grupos CH_2 del anillo pueden reemplazarse opcionalmente por la cantidad correspondiente de grupos -C(O), uno o más átomos de azufre o nitrógeno del anillo opcionalmente pueden estar oxidados formando S-óxidos o N-óxidos;

R^{10}, en cada caso, se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros, C_{1-6} alquilo, -O- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquil-O- C_{1-6} alquilo, NH_2, $C(O)NH_2$, C(O)H, C(O)OH, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br y I; donde dos grupos R^{10} junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros; y cada grupo R^{10} alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo mencionado precedentemente puede estar sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre CN, OH, halógeno, C_{1-3} alquilo, -O-C_{1-3} alquilo, NH_2, NH- C_{1-3} alquilo, y NHC(O)-C_{1-3} alquilo.

R^4 es  o 

donde X e Y junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de entre 5 y 7 miembros que, además del nitrógeno puente, puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O, y S donde

el anillo puede ser saturado o parcialmente saturado; donde uno o dos grupos CH_2 del anillo pueden reemplazarse opcionalmente por la cantidad correspondiente de grupos -C(O), uno o más átomos de azufre o nitrógeno del anillo opcionalmente pueden estar oxidados formando S-óxidos o N-óxidos y donde el anillo puede estar sustituido sobre un carbono del anillo con uno o dos sustituyentes R^{10} o sobre un nitrógeno del anillo con un sustituyente R^{12};

J es N o CR^{11};

R^{11} es H, C_{1-3} alquilo; y

R^{12} se selecciona en cada caso en forma independiente entre el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquil-O-C_{1-6} alquilo, $C(O)NH_2$, C(O)H; donde el grupo R^{12} alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre CN, OH, y halógeno, C_{1-3} alquilo, NH_2, y NH- C_{1-3} alquilo, NHC(O)-C_{1-3} alquilo, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. s Compuestos de Fórmula (I) son útiles por su capacidad para inhibir la actividad de CDK9 y como consecuencia también son útiles para el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas solamente, o en parte, por CDK9.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. En particular los compuestos son para usar en el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer, incluyendo malignidades hematológicas tales como, a título enunciativo no taxativo, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B grandes difusas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular y tumores sólidos tales como, a título enunciativo no taxativo,

cáncer de mama, cáncer de pulmón (incluyendo a título enunciativo no taxativo cáncer de pulmón a células no pequeñas (NSCLC)) incluyendo los subtipos no escamosos y escamosos, neuroblastoma y cáncer de colon.

La invención también se relaciona con procesos para la fabricación de dichos compuestos, con composiciones farmacéuticas que los contienen, y con su uso en la fabricación de medicamentos para usar en la producción de un efecto antiproliferativo en animales de sangre caliente tales como el hombre. También, de acuerdo con la presente invención se proveen métodos para usar dichos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en el tratamiento de cáncer.

Con el objetivo de que la presente invención se comprenda más fácilmente, primero se definen ciertos términos. Otras definiciones se establecen a lo largo de la descripción detallada.

La siguiente memoria descriptiva escrita se considera suficiente para permitirle a una persona con experiencia en al arte llevar a la práctica las formas de realización. La anterior descripción y los Ejemplos detallan ciertas formas de realización y describen el mejor modo contemplado por los inventores. Ha de apreciarse, sin embargo, no importa cuán detallado parezca lo anterior en texto, que las formas de realización se pueden practicar de muchas formas y las reivindicaciones incluyen a todos los equivalentes de las mismas.

Antes de describir la presente invención en detalle, ha de comprenderse que esta invención no se limita a las composiciones o pasos de proceso específicos, ya que los mismos pueden variar. Tal como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas

en singular "un/una", "uno/una" y "el/la" incluyen a sus referentes en plural a menos que el contexto claramente dicte otra cosa. Los términos "un/una" (o "uno/una"), así como también los términos "uno o más," y "por lo menos uno" se pueden usar en forma intercambiable en la presente documentación.

Más aún, "y/o" cuando se usan en la presente documentación ha de interpretarse como una divulgación específica de cada una de las dos características o componentes considerados con o sin el otro. Por consiguiente, el término "y/o" tal como se usa en una frase tal como "A y/o B" en la presente documentación intenta incluir a "A y B," "A o B," "A" (solo), y "B" (solo). De forma similar, el término "y/o" tal como se usa en una frase tal como "A, B, y/o C" pretende abarcar a cada uno de los siguientes aspectos: A, B, y C; A, B, o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

A menos que se define de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente documentación tienen el mismo significado al comúnmente comprendido por una persona con experiencia en el arte con el que se relaciona esta divulgación. Por ejemplo, el Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biolology, Juo, Pei-Show, 2° ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biolology, 3° ed., 1999, Academic Press; y el Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biolology, Revisado, 2000, Oxford University Press, proveen a las personas con experiencia en el arte de un diccionario general de muchos de los términos que se usan en este divulgación.

Las unidades, prefijos, y símbolos se indican en su forma aceptada por el Système International de Unites (SI).

Los rangos numéricos son inclusivos de los números que definen al rango.

Ha de comprenderse que dondequiera que se describan aspectos en la presente documentación con el término "que comprende," también se proveen aspectos de alguna forma análogos que se describen en términos de "que consiste en" y/o "que consiste esencialmente en".

Los términos "inhibe," "bloquea," y "suprime" se usan en forma intercambiable en la presente documentación y se refieren a cualquier disminución estadísticamente significativa de actividad biológica, incluyendo el bloqueo completo de la actividad. Por ejemplo, "inhibición" puede referirse a una disminución de aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100% de actividad biológica.

La proliferación celular se puede ensayar usando técnicas reconocidas en el arte que miden la tasa de división celular, y/o la fracción de células dentro de una población de células que se somete a división celular, y/o la tasa de pérdida celular a partir de una población celular debida a diferenciación terminal o muerte celular (por ejemplo, incorporación de timidina).

El término "sujeto" se refiere a cualquier animal (por ejemplo, un mamífero), incluyendo, a título enunciativo no taxativo humanos, primates no humanos, roedores, y similares, que va a ser el receptor de un tratamiento particular. Típicamente, los términos "sujeto" y "paciente" se usan en forma intercambiable en la presente documentación en referencia a un sujeto humano.

El término "composición farmacéutica" se refiere a una preparación que está en una forma tal que permite que se desarrolle la actividad biológica del ingrediente activo, y

que no contiene componentes adicionales que son inaceptablemente tóxicos para un sujeto al que ha de administrarse la composición. Dicha composición puede ser estéril.

Los términos tales como "tratar" o "tratamiento" o "para tratar" o "aliviar" o "para aliviar" se refieren tanto a (1) medidas terapéuticas que curan, enlentecen, aminoran los síntomas, y/o detienen la progresión de una condición o trastorno patológico diagnosticado, como a (2) medidas profilácticas o preventivas que previenen y/o enlentecen el desarrollo de una condición o trastorno patológico que se está tratando. Por consiguiente, las personas en necesidad de tratamiento incluyen a los que ya poseen el trastorno; aquellos propensos a tener el trastorno; y a aquellos en los que ha de prevenirse el trastorno. En ciertos aspectos, un sujeto se "trata" exitosamente para cáncer de acuerdo a los métodos de la presente divulgación si el paciente muestra, por ejemplo, remisión total, parcial, o transitoria de un cierto tipo de cáncer.

Los términos "cáncer", "tumor", "canceroso", y "maligno" se refieren o describen el trastorno fisiológico de los mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular desregulado. Los ejemplos de tipos de cáncer incluyen, a título enunciativo no taxativo, a malignidades hematológicas tales como leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B grandes difusas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular y tumores sólidos tales como cáncer de mama, cáncer de pulmón, neuroblastoma y cáncer de colon.

El término "agente citotóxico" tal como se usa en la presente documentación se define en forma amplia y se refiere a una sustancia que inhibe o previene la función de

las células y/o causa la destrucción de las células (muerte celular), y/o ejerce efectos antineoplásicos/antiproliferativos. Por ejemplo, un agente citotóxico previene directamente o indirectamente el desarrollo, maduración, o dispersión de las células tumorales neoplásicas. El término incluye también a dichos agentes que causan un efecto citostático solamente y no un mero efecto citotóxico. El término incluye agentes quimioterapéuticos que se especifica más adelante, así como también a otros antagonistas de HER2, agentes antiangiogénicos, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de proteína quinasa A, miembros de la familia de las citoquinas, isótopos radioactivos, y toxinas tales como toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal.

El término "agente quimioterapéutico" es un subgrupo del término "agente citotóxico" que comprende compuestos químicos naturales o sintéticos.

De acuerdo con los métodos de la presente divulgación, los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar a un paciente para promover una respuesta terapéutica positiva con respecto al cáncer. El término "respuesta terapéutica positiva" con respecto al tratamiento de cáncer se refiere a una mejora de los síntomas asociados con la enfermedad.

Por ejemplo, una mejora de la enfermedad puede caracterizarse como una respuesta completa. El término "respuesta completa" se refiere a una ausencia de enfermedad clínicamente detectable con normalización de algún resultado de ensayo previo. Como alternativa, una mejora de la enfermedad puede categorizarse como una respuesta parcial. Una "respuesta terapéutica positiva"

abarca a una reducción o inhibición de la progresión y/o duración del cáncer, la reducción o la disminución de la severidad del cáncer, y/o la mejora en uno o más síntomas del mismo como resultado de la administración de los compuestos de la presente divulgación.

En aspectos específicos, dichos términos se refieren a uno, dos o tres o más resultados después de la administración de los compuestos de la presente divulgación:

(1) una estabilización, reducción o eliminación de la población de células cancerosas;

(2) una estabilización o reducción del crecimiento del cáncer;

(3) un impedimento para la formación de cáncer;

(4) erradicación, eliminación, o control de cáncer primario, regional y/o metastásico;

(5) una reducción de la mortalidad;

(6) un incremento de la sobrevida libre de enfermedad, libre de recaída, libre de progresión, y/o supervivencia, duración, o tasa global;

(7) un incremento de la tasa de respuesta, durabilidad de la respuesta, o número de pacientes que responden o que están en remisión;

(8) una disminución de la tasa de hospitalización,

(9) una disminución de la longitud de las hospitalizaciones,

(10) el tamaño del cáncer se mantiene y no se incrementa o disminuye en menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, preferiblemente menos de 4%, preferiblemente menos de 2%, y

(11) un incremento en el número de pacientes en remisión.

(12) una disminución en el número de terapias

adyuvantes (por ejemplo, quimioterapia o terapia hormonal) que de alguna forma sea requerida para tratar el cáncer.

La respuesta clínica se puede evaluar usando técnicas de cribado tales como PET, barrido para adquisición de imágenes por resonancia magnética (MRI), adquisición de imágenes por rayos X, barrido por tomografía computada (CT), análisis por citometría de flujo o selección celular activada por fluorescencia (FACS), histología, patología grosera, y química sanguínea, incluyendo a título enunciativo no taxativo a cambios detectables por ELISA, RIA, cromatografía, y similares. Además de estas respuestas terapéuticas positivas, el sujeto que se somete a terapia puede experimentar el efecto beneficioso de una mejora de los síntomas asociados con la enfermedad.

En esta divulgación el prefijo C_{x-y} cuando se utiliza en términos como C_{x-y}alquilo y similares (donde x y y son enteros) indica el rango numérico de átomos de carbono que están presentes en el grupo; por ejemplo, C_{1-4}alquilo incluye C_1alquilo (metilo), C_2alquilo (etilo), C_3alquilo (propilo y isopropilo) y C_4alquilo (butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, y *t*-butilo).

Salvo que se especifique lo contrario, el átomo de unión de un grupo puede ser cualquier átomo adecuado de ese grupo; por ejemplo, propilo incluye prop-1-ilo y prop-2-ilo.

Como se la utiliza en la presente, la frase "opcionalmente sustituido," indica que la sustitución es opcional y por lo tanto es posible que el grupo designado esté sustituido o no esté sustituido. En el caso de desearse una sustitución, cualquier cantidad de hidrógenos en el grupo designado puede reemplazarse por una selección

de los sustituyentes indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal de los átomos en un sustituyente en particular, y que la sustitución resulte en un compuesto estable.

En un aspecto, cuando se designa un grupo particular como opcionalmente sustituido con "uno o más" sustituyentes, el grupo particular puede no estar sustituido. En otro aspecto, el grupo particular puede tener un sustituyente. En otro aspecto, el grupo particular puede tener dos sustituyentes. En aun otro aspecto, el grupo particular puede tener tres sustituyentes. En aun otro aspecto, el grupo particular puede tener cuatro sustituyentes. En un aspecto adicional, el grupo particular puede tener uno o dos sustituyentes. En otro aspecto adicional, el grupo particular puede no estar sustituido, o puede tener uno o dos sustituyentes.

Como se lo utiliza en la presente, el término "alquilo" hace referencia a radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono. Las referencias a grupos alquilo individuales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo ramificados individuales como "isopropilo" son específicas para la versión de cadena ramificada. En un aspecto, "alquilo" puede ser "C_{1-4}alquilo." En otro aspecto, "alquilo" y "C_{1-4}alquilo" puede ser "C_{1-3}alquilo." En otro aspecto, "alquilo," "C_{1-4}alquilo," y "C_{1-3}alquilo," puede ser metilo. Se aplica una convención análoga a otros términos genéricos, por ejemplo "alquenilo" y "alquinilo".

"Cicloalquilo" es un anillo alquilo monocílico saturado o parcialmente insaturado que contiene entre 3 y 7

átomos de carbono. Los ejemplos ilustrativos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

"Heterocicloalquilo" es un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado que contiene entre 3 y 7 átomos del anillo donde 1, 2, 3 o 4 átomos del anillo se seleccionan entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde el anillo puede estar unido por carbono o nitrógeno, donde un grupo $-CH_2-$ puede reemplazarse opcionalmente por un -C(O)-; donde un átomo de nitrógeno o azufre del anillo opcionalmente está oxidado formando el N-óxido o S-óxido (por ejemplo sulfóxido y sulfona); donde un –NH del anillo está opcionalmente sustituido con acetilo, formilo, metilo o mesilo; y donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más halo. Los ejemplos ilustrativos de "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros" incluyen imidazolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxazinilo, morfolinilo, hexahidropirimidinilo, y tiomorfolinilo.

Los valores adecuados para cualquier grupo R (R^1 a R^{12}) o cualquier parte o sustituyente para dichos grupos incluyen:

para C_{1-4}alquilo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-metilpropilo y *tert*-butilo;

para C_{1-6}alquilo: C_{1-4}alquilo, pentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutilo y hexilo;

para C_{3-7} cicloalquilo: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ciclohexilo, y cicloheptilo;

para halo o halógeno: fluoro, cloro, bromo y iodo;

para heterocicloalquilo: pirrolidinilo, piperidinilo, *N*-acetilpiperidinilo, *N*-metilpiperidinilo, *N*-formilpiperazinilo, *N*-mesilpiperazinilo, homopiperazinilo, piperazinilo, azetidinilo,

oxetanilo, morfolinilo, piranilo, dihidro-*2H*-piranilo, tetrahidrofuranilo, 2,5-dioximidazolidinilo, y 2,2-dimetil-1,3-dioxolanilo

Debe comprenderse que los ejemplos provistos para los términos usados en la descripción no son limitantes.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto o composición que es suficiente para modificar de manera significativa y positiva los síntomas y/o afecciones que se han de tratar (p. ej., proporcionar una respuesta clínica positiva). La cantidad eficaz de un principio activo para emplear en una composición farmacéutica variará dependiendo de la afección particular que se esté tratando, la gravedad de esta, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, los principios activos particulares que se utilicen, los excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables particulares utilizados y factores similares con los cuales estará familiarizado el médico responsable.

En particular, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) para usar en el tratamiento de cancer es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente a un animal de sangre caliente tal como el hombre, los síntomas de cáncer y enfermedades mieloproliferativas, para enlentecer la progresión de cáncer y enfermedades mieloproliferativas, o para reducir en los pacientes con síntomas de cáncer y enfermedades mieloproliferativas el riesgo de empeoramiento.

Tal como se utiliza aquí, la expresión "grupo saliente" pretende referirse a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo tal como un nucleófilo amina, y nucleófilo

alcohol, o un nucleófilo tiol. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen halo, tal como cloro y bromo, y grupo sulfoniloxi, tal como metanosulfoniloxi y tolueno 4 sulfoniloxi

Como se lo utiliza en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" hace referencia a los compuestos, materiales, composiciones, y / o formas de dosificación que son, dentro del alcance de buen juicio médico, apropiadas para su utilización en contacto con los tejidos de seres humanos animales y sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, otro problema o complicación o, con una relación razonable de beneficio / riesgo.

Tal como se utiliza aquí, el término "grupo protector" pretende referirse a aquellos grupos que se utilizan para evitar que grupos reactivos seleccionados (tales como carboxi, amino, hidroxi, y grupos mercapto) experimenten reacciones no deseadas.

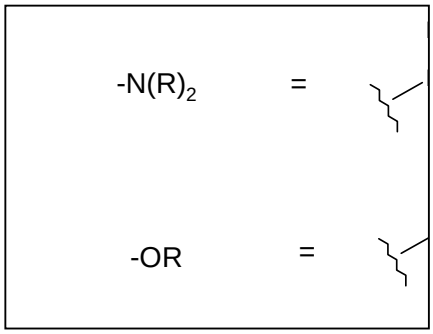
Algunos ejemplos ilustrativos de grupos protectores adecuados para un grupo hidroxi incluyen, pero no taxativamente grupos acilo; grupos alcanoilo tales como acetilo; grupos aroilo, tales como benzoilo; grupos sililo, tales como trimetilsililo; y grupos arilmetilo, tales como bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores de hidroxi anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un alcanoilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Como alternativa, un grupo sililo tal como trimetilsililo se puede eliminar, por ejemplo, mediante fluoruro o ácido acuoso; o un grupo

arilmetilo tal como un grupo bencilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Los ejemplos ilustrativos de grupos protectores adecuados para un grupo amino incluyen, pero no taxativamente grupos acilo; grupos alcanoilo tales como acetilo; grupos alcoxicarbonilo, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y t butoxicarbonilo; grupos arilmetoxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo; y grupos aroilo, como benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos amino protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanoilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Como alternativa, un grupo acilo, tal como en el grupo butoxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico, ácido fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tricloruro de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo, que se puede eliminar por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina o 2-hidroxietilamina, o con hidrazina.

Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente de la síntesis utilizando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica química, o pueden ser eliminados durante una etapa de reacción o elaboración posterior.

Con referencia al sustituyente "R" con fines ilustrativos, las siguientes definiciones de sustituyentes se refieren a la estructura indicada:



Dentro de la presente invención, es de entenderse que un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo pueden exhibir el fenómeno de tautomería y que los dibujos de las fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar sólo una de las posibles formas tautoméricas. Se ha de entender que la invención abarca cualquier forma tautomérica que tiene actividad inhibidora de CDK9 y no está limitada meramente a una forma tautómera cualquiera utilizada dentro de los dibujos de las fórmulas.

Se entenderse también que ciertos compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se ha de entender que la invención abarca todas las citadas formas solvatadas que tienen actividad inhibidora de CDK9.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden

proporcionar como ésteres hidrolizables in vivo. Un éster hidrolizable in vivo de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxi es, por ejemplo un éster farmacéuticamente aceptable que se separar en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol madre. Tales ésteres se pueden identificar administrando, por ejemplo, por vía intravenosa a un animal de ensayo, el compuesto bajo ensayo y posteriormente examinar el fluido corporal del animal de ensayo

Los ésteres adecuados farmacéuticamente aceptables para carboxilo incluyen ésteres de C_{1-6}alcanoiloximetilo, por ejemplo metoximetilo, ésteres de C_{1-6}alcanoiloximetilo por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de C_{3-8}cicloalkcarboniloxiC_{1-6}alquilo por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo, ésteres de (1,3-dioxolen-2-ona)ilmetilo por ejemplo (5-metil-1,3-dioxolen-2-ona)ilmetilo, y ésteres de C_{1-6}alcoxicarboniloxietilo por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo; y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención

Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para hidroxi incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cíclicos fosforamídicos) y éteres de □-aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis in vivo del éster, se rompen para dar los grupos hidroxi madre. Los ejemplos de éteres de □-aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de éster hidrolizable in vivo formadores de grupos hidroxi incluyen C1-10alcanoilo, por ejemplo acetilo, benzoilo, fenilacetilo, benzoilo y fenilacetilo sustituidos; C1-10alcoxicarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), por ejemplo etoxicarbonilo; di-C1-4alquilcarbamoilo y N- (di-C1-4alquilaminoetil) 4alquilcarbamoilo -N-C1 (para dar

carbamatos); di-C1-4alquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes de anillo en fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, C1-4alquilaminomethilo y di-(4alquil C1) aminometilo, y morfolino o piperazino ligados desde un átomo de nitrógeno del anillo vía un grupo de enlace metileno a la posición 3- o 4- del anillo benzoilo. Otros ésteres hidrolizables in vivo interesantes incluyen, por ejemplo, $R^AC(O)OC_{1-6}$alquil-CO-, donde R^A es por ejemplo, benciloxi-C_1-$_4$alquilo, o fenilo.. Los sustituyentes adecuados en un grupo fenilo en tales ésteres incluyen, por ejemplo, 4-C_1-$_4$alquilpiperazino-C_1-$_4$alquilo, piperazino-C_1-$_4$alquilo y morfolino-C_1-$_4$alquilo.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales de ácido o base farmacéuticamente aceptables estables, y en tales casos puede ser apropiada la administración de un compuesto en forma de sal. Ejemplos de sales de adición ácida incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencensulfonato, bicarbonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, colina, citrato, sulfamato de ciclohexilo, dietilendiamina, etansulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2 hidroxietil-sulfonato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, meglumina, 2 naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, difosfato, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato , succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (p toluensulfonato), trifluoroacetato, y undecanoato. Los ejemplos de sales de bases incluyen sales de amonio; sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de aluminio, calcio y magnesio; sales con bases orgánicas tales como

sales de diciclohexilamina y N metil D glucamina; y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, ornitina, y así sucesivamente. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como: haluros de alquilo inferior, tales como metilo, etilo, propilo, y haluros de butilo; sulfatos de dialquilo como de dimetilo, dietilo, dibutilo; diamilo; haluros de cadena larga tales como decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuro de bencilo y otros. Se prefieren las sales fisiológicamente aceptables no tóxicas, aunque otras sales pueden ser útiles, tales como para aislar o purificar el producto.

Las sales pueden formarse por medios convencionales, tales como haciendo reaccionar la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un disolvente tal como agua, que se elimina al vacío o por liofilización o por intercambio de los aniones de una sal existente por otro anión sobre una resina de intercambio iónico adecuada

Los compuestos de Fórmula (I) tienen centros quirales, y por lo tanto existen como estereoisómeros. Ha de entenderse que la invención abarca todos estos estereoisómeros, incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros. En la medida en que los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas, la invención incluye en su definición cualquiera de tales formas ópticamente activas o racémicas que posea la actividad mencionada anteriormente. La presente invención abarca todos estos estereoisómeros que tienen actividad como se define aquí

La síntesis de formas ópticamente activas puede llevarse a cabo por técnicas estándar de química orgánica

bien conocidas en la técnica, por ejemplo por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. Los racematos pueden separarse en enantiómeros individuales usando procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry: 3ª Edición: autor J de marzo, p104-107). Un procedimiento adecuado implica la formación de derivados diastereoméricos por reacción del material racémico con un auxiliar quiral, seguido de separación, por ejemplo por cromatografía, de los diastereómeros y después la separación de las especies auxiliares. De manera similar, la actividad mencionada anteriormente puede evaluarse utilizando las técnicas estándar de laboratorio mencionadas más adelante.

Por lo tanto, en toda la memoria descriptiva, donde se hace referencia al compuesto de Fórmula (I), es de entenderse que el término compuesto incluye estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, y polimorfos que inhiben la actividad de CDK9 en un ser humano o animal

Los estereoisómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden aislar por separación de un racemato, por ejemplo por cristalización fraccionada, resolución o HPLC. Los diastereoisómeros se pueden aislar mediante separación en virtud de las diferentes propiedades físicas de los diastereoisómeros, por ejemplo, por cristalización fraccionada, HPLC o cromatografía flash. Como alternativa los estereoisómeros particulares se pueden preparar por síntesis quiral a partir de materiales quirales de partida bajo condiciones que no causen racemización ni epimerización con un agente quiral.

Cuando se proporciona un estereoisómero específico (ya

sea obtenido por separación, por síntesis quiral, o por otros métodos) se proporciona favorablemente en forma sustancialmente aislada de otros estereoisómeros del mismo compuesto. En un aspecto, una mezcla que contiene un estereoisómero particular de un compuesto de Fórmula (I) puede contener menos de 30%, particularmente menos de 20%, y más particularmente menos de 10% en peso de otro/s estereoisómero/s) del mismo compuesto . En otro aspecto, una mezcla que contiene un estereoisómero particular de un compuesto de Fórmula (I) puede contener menos de 6%, en particular menos de 3%, y más particularmente menos de 2% en peso de otro/s estereoisómero/s del compuesto. En otro aspecto, una mezcla que contiene un estereoisómero particular de un compuesto de Fórmula (I) puede contener menos de 1%, en particular menos de 0,5%, y más particularmente menos de 0,3%, y todavía más particularmente menos de 0,1% en peso de otro/s estereoisómero/s del compuesto. Cuando no se determina la configuración absoluta de estereoisómeros aislados, los estereoisómeros se pueden diferenciar por un método de preparación o separación. Por ejemplo, los estereoisómeros aislados pueden ser diferenciados por su tiempo de elución y denotan, por ejemplo, isómero 1, isómero 2, etc.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de la invención se producen en una cantidad de formas estructuralmente diferentes. Es un objeto de la presente invención proporcionar formas cristalinas sustancialmente puras en algunos aspectos de la invención

Algunas formas estructurales de la invención pueden proporcionar ventajas. Por ejemplo, algunas formas de compuesto de la invención pueden ser más fáciles de manipular y almacenar. Otras formas del compuesto de la invención pueden ser más fáciles de caracterizar porque

existe en un estado bien definido. Además, el compuesto de la invención puede ser más fácil de sintetizar de una manera reproducible y por lo tanto más fácil de manejar en una producción a gran escala

Cuando se proporciona una forma polimórfica específica, favorablemente se proporciona sustancialmente aislada de otras formas polimórficas del mismo compuesto. En un aspecto, una mezcla que contiene una forma polimórfica particular de un compuesto de Fórmula (I) puede contener menos de 30%, particularmente menos de 20%, y más particularmente menos de 10% en peso de otras formas polimórficas del mismo compuesto. En otro aspecto, una mezcla que contiene una forma polimórfica particular de un compuesto de Fórmula (I) puede contener menos de 6%, en particular menos de 3%, y más particularmente menos de 2% en peso de otras formas polimórficas del compuesto. En otro aspecto, una mezcla que contiene una forma polimórfica particular de un compuesto de Fórmula (I) puede contener menos de 1%, en particular menos de 0,5%, y más particularmente menos de 0,3%, y todavía más particularmente menos de 0,1% en peso de otras formas polimórficas del compuesto

Los compuestos de la invención se pueden caracterizar por las posiciones e intensidades de los picos principales en el difractograma de polvo en rayos X, pero también pueden ser caracterizadas por espectroscopia FT-IR convencional. Estos pueden ser utilizados para distinguir una forma de cristal de otras formas cristalinas del compuesto. Los compuestos de la invención se caracterizan por ser altamente cristalinos, es decir, porque tienen una cristalinidad mayor que otras formas. Con la expresión "cualquier otra forma" se entienden anhidratos, hidratos, solvatos, y polimorfos o formas amorfas de los mismos

descritos en la técnica anterior. Ejemplos de cualesquiera otras formas de los compuestos incluyen, pero no taxaticamente, anhidratos, monohidratos, dihidratos, sesquihidratos, trihidratos, alcoholatos, tales como metanolatos y etanolatos, y polimorfos o formas amorfas de los mismos.

El compuesto de la invención también se puede caracterizar por su celda unitaria. El compuesto de la invención preparado de acuerdo con la presente invención puede analizarse mediante XRPD, técnica que es conocida per se.

La cantidad de agua en el compuesto puede ser determinada por análisis termogravimétrico, técnica que es conocida per se.

Las formas de realización adicionales de la invención son las siguientes. Estas formas de realización adicionales se refieren a compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Tales sustituyentes específicos se pueden utilizar, en su caso, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o formas de realización definidas anteriormente o más adelante

A

En un aspecto, **A** es $C(R^5)$.

R^5

En un aspecto de la presente invención **R^5** es halógeno.

En un aspecto de la presente invención **R^5** es cloro.

En un aspecto de la presente invención **R^5** es fluoro.

En un aspecto de la presente invención **R^5** es ciano.

R^2

En un aspecto **R^2** es cicloalquilo de 3-7 miembros.

En otro aspecto **R^2** es cicloalquilo de 3-7 miembros

sustituido con $NHCOR^{10}$ o R^{10}.

En otro aspecto **R^2** es ciclohexilo sustituido con $NHCOR^{10}$.

En otro aspecto **R^2** es ciclopropilo sustituido con R^{10}.

En otro aspecto **R^2** es heterocicloalquilo de 3-7 miembros.

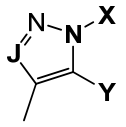
En otro aspecto **R^2** es heterocicloalquilo de 3-7 miembros sustituido con $NHCOR^{10}$.

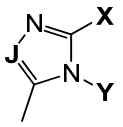
En otro aspecto **R^2** es piperidinilo.

En otro aspecto **R^2** es ciclobutilo.

En otro aspecto **R^2** es ciclobutilo sustituido con R^{10}.

R^4

En un aspecto **R^4** es  .

En otro aspecto **R^4** es  .

J

En un aspecto J es $C(R^{11})$ y R^{11} es H.

X e Y

En un aspecto **X** e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros.

En un aspecto **X** e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene un heteroátomo adicional que es oxígeno.

En un aspecto **X** e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene un heteroátomo adicional que es nitrógeno.

En un aspecto **X** e **Y** junto con los átomos a los cuales

están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros en donde un CH_2 está sustituido con dos grupos metilo.

En un aspecto **X** e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros.

En un aspecto **X** e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros en donde un CH_2 está sustituido con dos grupos metilo.

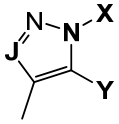
En un aspecto **X** e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 7 miembros.

En un aspecto **X** e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 7 miembros en donde un CH_2 está sustituido con dos grupos metilo.

En un aspecto

A es $C(R^5)$;

R^2 es cicloalquilo de 3-7 miembros;

R^4 es  ; y

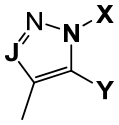
X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros.

En un aspecto

A es $C(R^5)$;

R^5 es halógeno;

R^2 es cicloalquilo de 3-7 miembros;

R^4 es  ; y

X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos

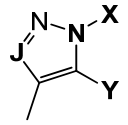
forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros.

En un aspecto

A es $C(R^5)$;

R^5 es cloro;

R^2 es cicloalquilo de 3-7 miembros;

R^4 es  ; y

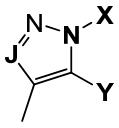
X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros.

En un aspecto

A es $C(R^5)$;

R^5 es cloro;

R^2 es ciclohexilo ;

R^4 es  ; y

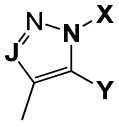
X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros.

En un aspecto

A es $C(R^5)$;

R^5 es cloro;

R^2 es ciclohexilo sustituido con $NHC(O)R^{10}$;

R^4 es  ; y

X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros.

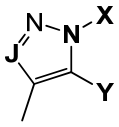
En un aspecto

A es $C(R^5)$;

R^5 es cloro;

R^2 es ciclohexilo sustituido con $NHC(O)R^{10}$;

R^{10} es C_{1-6} alquilo;

R4 es  ;

J es C(R^{11}) y R^{11} es H;

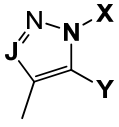
y

X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros.

En un aspecto

A es C(R^5);

R2 es cicloalquilo de 3-7 miembros;

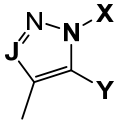
R4 es  ; y

X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros.

A es C(R^5);

R5 es halógeno;

R2 es ciclohexilo;

R4 es  ; y

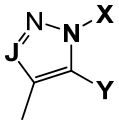
X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros.

En un aspecto

A es C(R^5);

R5 es cloro;

R2 es ciclohexilo;

R4 es  ; y

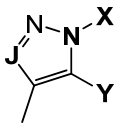
X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros.

En un aspecto

A es $C(R^5)$;

R^5 es cloro;

R^2 es ciclohexilo sustituido con $NHC(O)R^{10}$;

R^4 es  ; y

X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros.

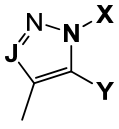
En un aspecto

A es $C(R^5)$;

R^5 es cloro;

R^2 es ciclohexilo sustituido con $NHC(O)R^{10}$;

R^{10} es C_{1-6} alquilo;

R^4 es  ;

J es $C(R^{11})$ y R^{11} es H;

y

X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros.

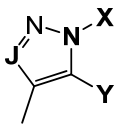
En un aspecto

A es $C(R^5)$;

R^5 es cloro;

R^2 es ciclohexilo sustituido con $NHC(O)R^{10}$;

R^{10} es C_{1-6} alquilo;

R^4 es  ;

J es $C(R^{11})$ y R^{11} es H

y

X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo piperidinilo.

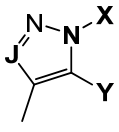
En un aspecto

A es $C(R^5)$;

R^5 es cloro;

R^2 es ciclohexilo sustituido con $NHC(O)R^{10}$;

R^{10} es C_{1-6} alquilo;

R^4 es  ;

J es $C(R^{11})$ y R^{11} es H

y

X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo piperidinilo donde un carbono del anillo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes R^{10}.

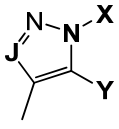
En un aspecto

A es $C(R^5)$;

R^5 es cloro;

R^2 es ciclohexilo sustituido con $NHC(O)R^{10}$;

R^{10} es C_{1-6} alquilo;

R^4 es  ;

J es $C(R_5)$ y R_5 es H

y

X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo piperazinilo.

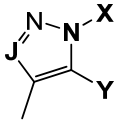
En un aspecto

A es $C(R^5)$;

R^5 es cloro;

R^2 es ciclohexilo sustituido con $NHC(O)R^{10}$;

R^{10} es C_{1-6} alquilo;

R^4 es  ;

J es $C(R_5)$ y R_5 es H

y

X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo morfolinilo.

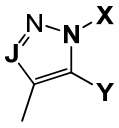
En un aspecto

A es $C(R^5)$;

R^5 es cloro;

R^2 es ciclohexilo sustituido con $NHC(O)R^{10}$;

R^{10} es C_{1-6} alquilo;

R^4 es 

;

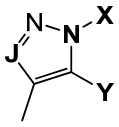
J es $C(R_5)$ y R_5 es H

y

X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un pirrolidinilo donde un CH_2 está sustituido con dos grupos metilo.

A es $C(R^5)$;

R^2 es cicloalquilo de 3-7 miembros;

R^4 es 

; y

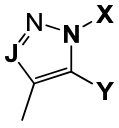
X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 7 miembros.

En un aspecto

A es $C(R^5)$;

R^5 es halógeno;

R^2 es cicloalquilo de 3-7 miembros;

R^4 es 

; y

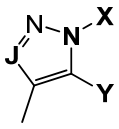
X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 7 miembros.

En un aspecto

A es C(R^5);

R^5 es cloro;

R^2 es cicloalquilo de 3-7 miembros;

R^4 es  ; y

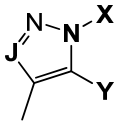
X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 7 miembros.

En un aspecto

A es C(R^5);

R^5 es cloro;

R^2 es ciclohexilo ;

R^4 es  ; y

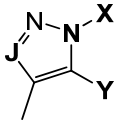
X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 7 miembros.

En un aspecto

A es C(R^5);

R^5 es cloro;

R^2 es ciclohexilo sustituido con NHC(O)R^{10} ;

R^4 es  ; y

X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 7 miembros.

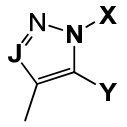
En un aspecto

A es C(R^5);

R^5 es cloro;

R^2 es ciclohexilo sustituido con NHC(O)R^{10} ;

R^{10} es C_{1-6} alquilo;

R4 es  ;

J es C(R^{11}) y R^{11} es H;

y

X e **Y** junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 7 miembros.

En otro aspecto de la invención se provee un compuesto seleccionado entre:

(R)-***N***-(5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il)piperidin-3-carboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

Cis-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutancarboxamida;

(R)-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)piperidin-3-carboxamida;

cis-3-hidroxi-***N***-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida ;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1R,3S)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5,6-dihidro-4H-

pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)ciclohexancarboxamida;

N-((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida;

(1S,3R)-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-

pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(R)-***N***-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-3-carboxamida;

(S)-***N***-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-3-carboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

cis-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutancarboxamida;

cis-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-N-(6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-il)ciclohexancarboxamida;

trans-3-hidroxi-***N***-(6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-il)ciclobutancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(6-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)pirimidin-4-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)-3-(2-cianoacetamido)ciclohexancarboxamida;

((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo;

(1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)-3-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)ciclohexancarboxamida;

(R)-***N***-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-3-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)-3-metiloxetan-3-carboxamida;

(S)-***N***-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(R)-***N***-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(1S,3R)-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)-3-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexancarboxamida;

(S)-***N***-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-3-carboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-N-(5-ciano-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

Isómero 1 de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

Isómero 2 de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1R,3S)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(S)-***N***-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(R)-***N***-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-metilpiridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclopentancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3] triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-amino-***N***-(4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-(3-hidroxipropanamido)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-(cis-3-hidroxiciclobutancarboxamido)ciclohexancarboxamida

(1S,3R)-3-amino-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida;

(1S,3R)-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)-3-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-***N***-(5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)-3-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)ciclohexancarboxamida;

N-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida;

cis-***N***-(5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutancarboxamida;

Isómero 1 de trans-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

Isómero 2 de trans-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

Isómero 1 de trans-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

Isómero 2 de trans-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-fluoro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

Isómero 1 de (1S,3R)-3-acetamido-N-(5-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

Isómero 2 de (1S,3R)-3-acetamido-N-(5-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

N-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida;

Isómero 1 de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

Isómero 2 de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

Isómero 1 de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

Isómero 2 de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

Isómero 1 de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

Isómero 2 de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-fluoro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-metilpiridin-2-il)-3-(2-hidroxiacetamido)ciclohexancarboxamida;

N-((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5-(4-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

Isómero 1 de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4-hidroxi-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

Isómero 2 de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4-hidroxi-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1R,3S)-3-acetamido-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-N-(5-cloro-4-(5-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida;

(1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6-hidroxi-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida;

(1R,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida; y

(1S,3S)-3-acetamido-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-

pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida.

Los compuestos de Fórmula (I) son útiles por su capacidad para inhibir la actividad de CDK9. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de cáncer en un paciente. De acuerdo con aquellos aspectos de la invención, los compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a un paciente que sufre de un cáncer tal como las malignidades hematológicas que incluyen a leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B grandes difusas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular y tumores sólidos tales como cáncer de mama, cáncer de pulmón, neuroblastoma y cáncer de colon.

Se ha demostrado que los compuestos de Fórmula (I) inhiben la actividad de CDK9 mediante un ensayo en base a la descripción de ensayo siguiente. A pesar de que las propiedades farmacológicas de los compuestos de Fórmula (I) pueden variar con los cambios estructurales, los compuestos de Fórmula (I) típicos poseen actividad inhibitoria de CDK9 a concentraciones de IC_{50} (concentraciones que consiguen el 50% de inhibición) o dosis a un nivel por debajo de 10 μM.

Ensayo de CDK9 quinasa

Concentración de ATP a Km

La actividad de CDK9 se determinó ***in-vitro*** usando un ensayo de desplazamiento de la movilidad en un lector Caliper LC3000 (Caliper/PerkinElmer), que mide la fluorescencia de un sustrato peptídico fosforilado y no fosforilado y calcula un valor radiométrico para determinar el porcentaje de número de recambio. Se determinó la fosforilación del péptido en presencia y ausencia del compuesto de interés. Se preincubó una mezcla de

enzima/sustrato/adenosina trifosfato (ATP) (CDK9 3 nM /CycT1, ATP 6 µM, sustrato peptídico de CDK9 1,5 µM (FITC-X-GSRTPMY-NH_2 (X: ácido épsilon aminocaproico)), HEPES 50 mM (pH7,2), ditiotreitol 1 mM, 0,01% de tween 20, 50 µg/mL de albúmina sérica bovina, (concentración final de ensayo)) (5 µl) con 2 µl de compuesto durante 15 minutos a 25 °C. Las reacciones se iniciaron con 5 µl de $MgCl_2$ 24 mM (10 mM de concentración final de ensayo) en solución amortiguadora (HEPES 50 mM (pH7,2), ditiotreitol 1 mM, 0,01% de tween 20, 50 µg/mL de albúmina sérica bovina, (concentración final de ensayo) y se incubó a 25 °C durante 90 minutos y las reacciones se detuvieron por agregado de 5 µl de Mezcla de Finalización consistente en HEPES 65 mM (pH7,2), EDTA 35,5 mM, 0,227% de reactivo de Coatin 3 (Caliper/PerkinElmer), y 0,003% de Tween. El sustrato fosforilado y sin fosforilar se detectó con un lector Caliper LC3000 (Caliper/PerkinElmer) en presencia de solución amortiguadora de separación consistente en HEPES 100 mM (pH7,2), EDTA 15,8 mM, 0,1% de Reactivo de Coatin 3 (Caliper/PerkinElmer), 0,015% de Brij-35, 5% de DMSO, y $MgCl_2$ 5,6 mM. La enzima CDK9 se adquirió de Carna Biosciences (número de catálogo 04-110), el sustrato peptídico para CDK9 se adquirió de Intonation (Boston, MA; hecho a medida).

Los valores de IC_{50} se calcularon usando métodos de ajuste por curva estándar, con la máxima señal definida como el número de recambio a partir de la reacción inhibida a 83,3 mM de EDTA y la mínima señal definida como el número de recambio a partir de la reacción a 0,83% de DMSO.

Alta concentración de ATP

Los ensayos con alta concentración de ATP se corrieron de la misma manera con las siguientes modificaciones: la

concentración final de ensayo de CDK9 fue 1,5 nM y la concentración final de ensayo de ATP fue 5 mM.

Ensayo de MOA de RNAPII en pSer2 en MCF7

Este es un ensayo de inmunofluorescencia para determinar el efecto de los inhibidores de CDK9 sobre la fosforilación de la ARN Polimerasa II (RNAPII) en el sitio Ser2 en la línea de células de cáncer de mama, MCF7. En el día uno, se sembraron 2500 células MCF7/pocillo en 30 µl de medio de crecimiento (RPMI + 10% de FBS + 1% de L-Glu + P/S) en placas de fondo transparente y paredes negras de 384 pocillos, y se incubaron las placas durante una noche en incubador a 37ºC. En el segundo día, se trataron las células con inhibidores de CDK9 (rango de respuesta a dosis de 7 puntos entre 3 µM y 0,004 µM) usando un manipulador de líquidos ECHO (Labcyte). Después de un tratamiento de 6 horas en incubador a 37ºC, se fijaron las células con 30 µl/pocillo de paraformaldehído al 7,4% durante 15 min a temperatura ambiente; se lavaron las células dos veces con PBS, luego se permeabilizaron con 0,3% de Tritón X/PBS durante 5 min a temperatura ambiente. Después de lavar las células con PBS, se incubaron las células con una dilución 1:2000 de anticuerpo Anti-Ser2 Fosfo-ARN pol II (Covance MMS-129R) en 3% de FBS/0,1% de PBST durante una noche a 4ºC. Al día siguiente, se lavaron las células dos veces con 0,1% de PBST, luego se incubaron con una dilución 1:1000 de anticuerpo de cabra anti-ratón marcado con Alexa Flúor 488 (Life Technologies A-11001) y una dilución 1:4000 de DAPI a temperatura ambiente en la oscuridad. Después de una hora de incubación, se lavaron las células dos veces con 0,1% de PBST, y una vez con PBS. Se sellaron las placas y se leyeron en un clitómetro de microplacas Acumen eX3 (TTP Labtech) para evaluar el nivel de fosforilación en cada pocillo. Se calcularon los valores de IC_{50} usando el

programa de análisis GeneData (control de DMSO como máximo y control de Dinaciclib 11 µM como mínimo).

Ensayo de actividad caspasa en MV411

Este es un ensayo celular para medir la inducción de actividad caspasa en la línea celular de leucemia mieloide aguda, MV411 después de 6 de tratamiento con los inhibidores de CDK9. En el primer día, se sembraron 3000 células MV411/pocillo en 50 µl de medio de crecimiento (IMDM + 10% de FBS + 2% de L-Glu + P/S) en placas blancas de 384 pocillos, y se incubaron las placas en incubador a 37°C durante una noche. En el segundo día, se trataron las células con los inhibidores de CDK9 mediante ECHO (rango de respuesta a dosis de 10 puntos entre 31,5 µM y 0,001µM). Después de 6 horas de incubación en incubador a 37°C, se agregaron 25 µl de reactivo Caspase-Glo 3/7 (Promega) por pocillo a cada pocillo, y se incubaron las placas a temperatura ambiente durante 30 min en la oscuridad. Se leyeron las placas en un lector de microplacas Infinite M200 (Tecan) con un tiempo de integración de 100 ms. Se calcularon los valores de EC_{50} usando el programa de análisis GeneData (DMSO control como Min y 11 µM Dinaciclib control como Max).

La Tabla I provee los datos de los ensayos.

Tabla I

Ejemplo	**CDK9 conc. de ATP a Km (IC_{50}, µM)**	**CDK9 Alta conc. de ATP (IC_{50}, µM)**	**p-Ser 2 RNAPII (IC_{50}, µM)**	**MV4-11 Actividad Caspasa (IC_{50}, µM)**
1	0,049	4,5	1,53	1,77

	1		9	7
2	<0,003	0,040	0,13	0,12
3	<0,003	0,21	0,52	0,44
4	0,003	0,17	0,22	0,28
5	<0,004	0,27	0,26	0,16
6	0,008	0,75	0,46	0,63
7	0,008	0,69	1,45	1,181
8	<0,003	0,12	0,69	0,256
9	0,039	2,5	>3	4,089
10	0,005	0,217	0,55	0,333
11	0,011	1,20	2,7	1,934
12	0,005	0,35	0,83	0,701
13	0,006	0,24	0,82	0,914
14	<0,003	<0,004	0,023	0,014
15	0,005	0,35	1,3	0,669
16	<0,003	0,028	0,15	0,10
17	0,004	0,036	0,207	0,14
18	<0,00	0,014	0,12	0,07

	3		2	1
19	<0,003	<0,003	0,013	0,011
20	<0,003	<0,003	0,01	0,014
21	<0,003	<0,003	<0,007	0,013
22	<0,003	0,011	0,036	0,054
23	<0,003	<0,003	0,006	0,012
24	<0,003	0,004	0,011	0,015
25	<0,003	0,004	0,025	0,029
26	<0,003	0,093	0,122	0,152
27	<0,003	0,025	0,044	0,038
28	0,036	4,714	>3,000	6,599
29	0,063	7,543	>2,631	7,22
30	0,007	0,606	1,245	1,054
31	<0,003	0,012	0,036	0,09
31a	<0,003	0,016	0,17	0,177
31b	0,036	2,645	1,8	
32	<0,003	0,017	0,055	0,136

33	<0,003	0,019	0,057	0,171
34	<0,003	0,029	0,107	0,188
35	<0,003	0,023	0,04	0,125
36	<0,003	0,039	0,038	0,104
37	<0,003	0,038	0,149	0,177
38	<0,003	0,028	0,123	0,139
39	<0,003	0,062	0,147	0,145
40	<0,003	0,028	0,057	0,067
41	<0,003	0,027	0,076	0,077
42	<0,003	0,026	0,036	0,092
43	0,007	0,287	0,307	0,416
44	<0,003	0,008	0,048	0,039
45	<0,003	<0,004	0,012	0,008
46	<0,003	<0,004	0,009	0,012
47	<0,003	0,022	0,04	0,074
48	<0,003	0,003	0,04	0,015

49	0,039	4,396	>2,867	7,977
50	<0,003	0,005	0,019	0,026
51	<0,003	<0,003	0,01	0,015
51a	<0,003	0,148	0,292	0,228
52	<0,003	0,004		
53	<0,003	<0,003	0,012	0,013
54	0,01	0,777	0,455	0,431
55	<0,003	<0,003	0,007	0,01
56	<0,003	0,004	0,029	0,022
57	<0,003	0,004	0,028	0,053
58	<0,003	0,041	0,017	0,076
59	0,051	6,819	>2,435	4,839
60	<0,003	0,017	0,049	0,068
61	0,215	21,208	>3,000	>31,500
62	0,004	0,169	0,333	0,615
63	<0,003	0,051	0,104	0,159

64	<0,003	0,007	0,045	0,043
65	<0,003	<0,004	0,037	0,048
66	<0,003	0,023	0,092	0,183
67	<0,003	0,019	0,062	0,099
68	<0,003	0,053	0,131	0,166
69	0,005	0,246	0,193	0,792
70	<0,003	0,02	0,073	0,107
71	0,016	1,722	>2,348	4,828
72	0,003	0,111	0,36	0,4
73	<0,003	0,039	0,218	0,447
74	<0,003	0,039	0,192	0,281
75	<0,003	0,029	0,067	0,111
76	<0,003	0,009	0,038	0,036
77	0,004	0,213	0,338	0,543
78	<0,003	0,06	0,72	1,227
78a	<0,003	0,085	>2,628	7,13
79	<0,00	<0,003	0,01	0,01

	3			5
80	0,004	0,135	0,247	0,318
81	0,008	0,554	0,665	0,896
82	<0,004	0,022	0,174	0,124
82a	0,004	0,139	>2,337	2,256
83	<0,003	0,025	0,061	0,073
84	0,028	2,134	>1,947	2,518

En un aspecto, se provee un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como medicamento.

En otro aspecto, se provee el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de por lo menos una de las malignidades hematológicas tales como leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B grandes difusas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular y tumores sólidos tales como cáncer de mama, cáncer de pulmón, neuroblastoma y cáncer de colon.

En otro aspecto, se provee el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

En otro aspecto, se provee el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para la producción de un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico

en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En otro aspecto, se provee el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para la producción de un efecto inhibitorio de CDK9 en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En otro aspecto, se provee un método para el tratamiento o profilaxis de por lo menos una de las malignidades hematológicas tales como leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B grandes difusas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular y tumores sólidos tales como cáncer de mama, cáncer de pulmón, neuroblastoma y cáncer de colon.

En otro aspecto, se provee un método para producir un efecto antiproliferativo y/o efecto proapoptótico en un animal de sangre caliente tal como el hombre, en donde dicho método comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se provee un método para producir un efecto inhibitorio de CDK9 en un animal de sangre caliente tal como el hombre, en donde dicho método comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se provee un método para tratar cancer en un animal de sangre caliente tal como el hombre, en donde dicho método comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se provee un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de por lo menos uno de: malignidades

hematológicas tales como leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B grandes difusas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular y tumores sólidos tales como cáncer de mama, cáncer de pulmón, neuroblastoma y cáncer de colon.

En otro aspecto, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un transportador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, grageas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, en forma de cremas, pomadas, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, en forma de una solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o en forma de un supositorio para la dosificación rectal).

Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales, utilizando excipientes farmacéuticos convencionales de uso común en la técnica. Así pues, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o varios agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados

para una formulación en forma de comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes como la lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio; agentes granulantes y desintegrantes como el almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes como el almidón; agentes lubricantes como el estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes como el *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo y antioxidantes como el ácido ascórbico. Las formulaciones en forma de comprimidos pueden estar recubiertas o no, ya sea para modificar su desintegración y la subsiguiente absorción del principio activo dentro del aparato digestivo, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia utilizando en ambos casos agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales de uso común en la técnica.

Las composiciones para el uso oral pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite, tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma de polvo fino o de partículas nano- o micronizadas junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de la condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno) o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo,

heptadecaetilenooxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de sorbitol polioxietilenado, o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de sorbitol polioxietilenado, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polietilenado. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes tales como *p*-hidroxibenzoato de propilo o etilo; antioxidantes tales como ácido ascórbico; agentes colorantes; agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden formularse por suspensión del principio activo en un aceite vegetal, como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes, como los mencionados anteriormente, y agentes saborizantes para obtener un preparado oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse añadiendo un antioxidante como el ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparar una suspensión acuosa por adición de agua contienen generalmente el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o

humectantes y agentes de suspensión adecuados quedan ejemplificados por los mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, como por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales como goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos naturales como la soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán), y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con un óxido de etileno como monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con edulcorantes como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartame o sacarosa, y también pueden contener un demulcente, conservante, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión oleosa o acuosa inyectable estéril, que puede formularse de acuerdo con los procedimientos conocidos, utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mencionados anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un solvente o diluyente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol.

Las composiciones para la administración por

inhalación pueden presentarse en forma de un aerosol presurizado convencional diseñado para dispensar el principio activo, ya sea como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o como microgotas líquidas. Se pueden emplear propelentes para aerosoles convencionales, tales como hidrocarburos fluorados o hidrocarburos volátiles, y el dispositivo de aerosol puede diseñarse convenientemente para dispensar una cantidad controlada de principio activo.

Para obtener más información sobre la formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma farmacéutica variará necesariamente según el huésped tratado y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación preparada para la administración a humanos por vía oral contendrá generalmente, por ejemplo, de 0,5 mg a 4 g de principio activo junto con una cantidad adecuada y conveniente de excipientes que puede variar desde aproximadamente un 5 hasta aproximadamente un 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas farmacéuticas unitarias generalmente contendrán aproximadamente de 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo. Por obtener más información sobre las vías de administración y las pautas posológicas, se remite al lector al Capítulo 25.3 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Como se indicó anteriormente, el tamaño de dosis requerido para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una patología particular variará necesariamente según el huésped tratado, la vía de administración y la gravedad de

la enfermedad que se esté tratando. Preferentemente, se utiliza una dosis diaria comprendida entre 0,1 y 50 mg/kg. Por lo tanto, el médico que esté tratando a un paciente particular podrá determinar la dosis óptima.

Los compuestos de la invención se pueden administrar además en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes para tratar un cáncer, en donde los ejemplos de los agentes incluyen agentes tales como radiación, agentes alquilantes, inhibidores de angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de aurora quinasa, activadores de muerte celular (por ejemplo, inhibidores de Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Bfl-1, o Mcl-1), activadores de la vía de receptor de muerte, inhibidores de Bcr-Abl quinasa, inhibidores de BET (bromodomaína), anticuerpos anti-BiTE (empleador de células T biespecífico), conjugados de anticuerpo y fármaco, modificadores de respuesta biológica, inhibidores de quinasa dependientes de ciclina, inhibidores de ciclo celular, inhibidores de ciclooxigenasa-2, DVD (anticuerpos de dominio variable dual), inhibidores de receptor homólogo de oncogén viral de leucemia (ErbB2), inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores de proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, inmunológicos, inhibidores de inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de quinasa, inhibidores de quinesina, inhibidores de Jak2, blanco de mamífero de inhibidores de rapamicina, microARN, inhibidores de quinasa regulada por señal extracelular activada por mitógenos, proteínas de unión multivalentes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), inhibidores de poli-ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP),

quimioterapéuticos de platino, inhibidores de quinasa similar a polo (Plk), inhibidores de fosfoinosítido-3 quinasa, inhibidores de proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de receptor de tirosina quinasa, alcaloides vegetales etinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (ARNpi), inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de ubiquitina ligasa, y similares, y en combinación con uno o más de estos agentes.

Los agentes alquilantes incluyen a altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, busulfan, cisplatino, carboplatino, carboquona, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalan, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza de nitrógeno, nitrosoureas, oxaliplatino, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfan, rofosfamida y similares.

Los inhibidores de angiogénesis incluyen a inhibidores de receptor específico endotelial (Tie-2), inhibidores de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores de receptor de factor de crecimiento similar a insulina 2 (IGFR-2), inhibidores de metaloproteinasa de matriz 2 (MMP-2), inhibidores de metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9), inhibidores de receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores de receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), inhibidores de ALK y similares.

Los antimetabolitos incluyen a ALIMTA® (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, citarabina ocfosfato, citosina arabinósido, decitabina, deferoxamina, doxifluridina,

eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etonilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiurea, ALKERAN® (melfalan), mercaptopurina, 6-mercaptopurine ribósido, metootrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, pemextred, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

Los inhibidores de proteína Bcl-2 incluyen a ABT-199, AT-101 ((−)gossypol), GENASENSE® (G3139 o oblimersen (oligonucleótido antisentido contra Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida) (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) y similares.

Los inhibidores de bromodominio incluyen a I-BET 762, OTX-015, CPI-203, LY294002 y similares.

Los inhibidores de CDK incluyen a BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

Los inhibidores de EGFR incluyen a anticuerpos anti-EGFR, ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna contra EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión con EGFR, TYKERB® (lapatinib), AZD9291, y similares.

Los inhibidores de ALK incluyen a crizotinib, ceritinib, y similares.

Los inhibidores de receptor ErbB2 incluyen a CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna contra HER2), APC-8024 (vacuna contra HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, como anticuerpos biespecíficos bifuncionales contra HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

Los conjugados de anticuerpo y fármaco incluyen a anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 y similares.

Los inhibidores de quinesina incluyen a inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; inhibidores de CENPE tales como GSK923295A y similares.

Los inhibidores de MEK incluyen a ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059, selumitinib, y similares.

Los quimioterapéuticos de platino incluyen a cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino, picoplatino y similares.

Los inhibidores de VEGFR incluyen a AVASTIN (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, Colo.) y Chiron, (Emeryville, Calif.)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), anticuerpos específicos contra ErbB3, anticuerpos específicos contra

BSG2, anticuerpos específicos contra DLL4 y anticuerpos específicos contra C-met, y similares.

Los antibióticos antitumorales incluyen a antibióticos intercalantes aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina liposomal), elsamitrucina, epirbucina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, estimalámero, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.

Inhibidores de los mecanismos de reparación de ADN tales como CHK quinasa; inhibidores de proteína quinasa dependientes de ADN; inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa (inhibidores de PARP) incluyendo a ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares; e inhibidores de Hsp90 tales como tanespimicina y retaspimicina.

Los inhibidores de proteosoma incluyen a VELCADE® (bortezomib), carfilzomib, MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Los ejemplos de inunológicos incluyen a interferones y otros agentes potenciadores inmunes. Los interferones incluyen a interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen a ALFAFERONE®, (IFN-α), BAM-002 (glutationa oxidada), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno linfocítico citotóxico 4), decarbazina, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna para melanoma,

mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleuquina, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Specific Substance of Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleuquina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) y similares.

Los análogos de pirimidina incluyen a citarabina (ara C o Arabinósido C), citosina arabinósido, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

Los agentes antimitóticos incluyen a batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metooxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

Además, los compuestos que tienen la Fórmula (I) se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesilo transferasa), ADVEXIN® (vacuna Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combreastatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CEAVAC® (vacuna para cáncer), CELEUK® (celmoleuquina), CEPLENE® (histamina diclorhidrato),

CERVARIX® (vacuna contra papilomavirus humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (ciproterona acetato), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de toxina diftérica unidos a través de un conector de His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas de difteria), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (escualamina lactato), DIMERICINE® (loción de liposoma T4N5), discodermolida, DX-8951f (exatecan mesilato), enzastaurina, EPO906 (epithilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante contra papilomavirus humanos cuatrivalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna de conjugado de ganglиósido), GVAX® (vacuna para cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), IL-13-exotoxina de pseudomonas, interferón-α, interferón-γ, JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilenetetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexato glucuronato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (vacuna para tratamiento contra melanoma), ONCOVAX® (vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpo), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponina de agliconas de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna de investigación para cáncer), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazina, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13

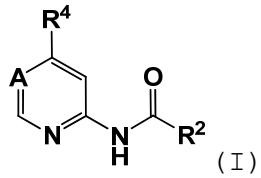
(efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotide), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), timitaq (2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina diclorhidrato), TNFERADE™ (adenovector: transportador de ADN que contiene el gen de factor de necrosis tumoral-α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentan), tretinoina (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido arsénico), VIRULIZIN®, ukraina (derivado de alcaloides de la planta más grande de celandina), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (motexafina gadolinio), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxana), ZOMETA® (ácido zolendrónico), zorubicina y similares.

En la presente, cuando se usa el término "combinación" ha de comprenderse que le mismo se refiere a administración simultanea, separada o secuencial. En una forma de realización de la invención "combinación" se refiere a administración simultanea. En otra forma de realización de la invención "combinación" se refiere a administración separada. En aún otra forma de realización adicional de la invención "combinación" se refiere a administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retraso para la administración del segundo componente no debe ser tal que se pierda el efecto beneficioso de la combinación. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, dentro del rango de dosificación descrito precedentemente en la presente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro

de su rango de dosificación aprobado. La terapia de combinación puede proveer "sinergismo" y ser "sinérgica", o sea, el efecto que se consigue cuando se usan juntos los ingredientes activos es mayor que la suma de los efectos que resultan del uso de los compuestos por separado. Un efecto sinérgico puede conseguirse cuando los ingredientes activos: (1) se coformulan y administran o proveen simultáneamente en una combinación, formulación de dosificación unitaria; (2) se administran por alternación o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se administran en terapia de alternación, se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o proveen secuencialmente, por ejemplo, mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternación, se administra una dosificación eficaz de cada ingrediente activo en forma secuencial, o sea, en forma serial, mientras en la terapia de combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos se administran juntas.

En cualquiera de las previamente mencionadas composiciones farmacéuticas, procesos, métodos, usos, medicamentos, y características de fabricación de la presente invención, también se aplican cualquiera de las formas de realización alternadas de los compuestos de la invención descritas en la presente documentación.

En otro aspecto de la invención los compuestos de fórmula (I) se preparan de acuerdo con las siguientes rutas generales.



(I)

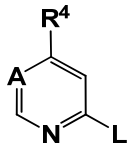
Ruta A

Algunos compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse a partir de otro compuesto de Fórmula (I); por ejemplo, si contiene un grupo amino, por acilación (en condiciones bien conocidas en el arte), donde A, R^2, y R^4 son como se definen para la fórmula (I).

Nótese que los grupos protectores adecuados pueden usarse en cualquier ruta tal como las que son bien conocidas en el arte: por ejemplo, para amino: *t*-butoxicarbonilo o (trimetilsilil)etoximetilo (SEM); para hidroxilo: tert-butildimetilsililo o tetrahidropiran-2-ilo. Las condiciones de desprotección son bien conocidas en el arte.

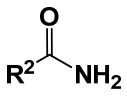
Ruta B

Otros compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de Fórmula **(II)**:



(II)

donde **L** es un átomo de halógeno (por ejemplo cloro) o un grupo triflato con un compuesto de fórmula **(III)**:

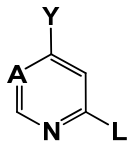


(III)

La reacción puede realizarse bajo condiciones estándar bien conocidas para los expertos en el arte, por ejemplo en

presencia de una fuente de paladio (por ejemplo tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) o acetato de paladio(II)), opcionalmente un ligando de fosfina (por ejemplo Xantphos), y una base apropiada (por ejemplo carbonato de cesio).

Un compuesto de Fórmula **(II)** pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de Fórmula **(IV)**

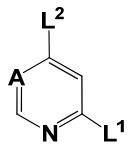


(IV)

y **un compuesto** de Fórmula **(V)** **R^4-L**

Y es un grupo ácido borónico, éster borónico o trifluoroborato de potasio (por ejemplo ácido borónico, pinacoléster de ácido borónico, o trifluoroborato de potasio) y **L** es un átomo de halógeno (por ejemplo cloro o bromo) o un grupo triflato. La reacción puede realizarse bajo condiciones estándar bien conocidas para los expertos en el arte, por ejemplo en presencia de una fuente de paladio y un ligando de fosfina (por ejemplo tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II), también conocido como Pd(dppf)Cl_2, y una base apropiada (por ejemplo carbonato de cesio o fosfato de potasio)).

De manera alternativa, el Compuesto de Fórmula **(II)** puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de Fórmula **(XIV)**



(XIV)

y **un compuesto** de Fórmula **(IX):** **R^4-Y**

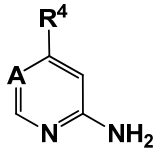
Y es un grupo ácido borónico, éster borónico o

trifluoroborato de potasio (por ejemplo ácido borónico, pinacoléster de ácido borónico, o trifluoroborato de potasio), **L^1** y **L^2** son un átomo de halógeno o un grupo triflato, donde **L^1** es menos reactivo que **L^2** durante la reacción de acoplamiento, por ejemplo donde **L^1** es cloro y **L^2** es yodo. La reacción puede realizarse bajo condiciones estándar bien conocidas para los expertos en el arte, por ejemplo en presencia de una fuente de paladio y un ligando de fosfina (por ejemplo precatalizador XPhos de 2da generación, y una base apropiada, por ejemplo fosfato de potasio).

De manera alternativa, el Compuesto de Fórmula **(II)** pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de Fórmula **(XIV)** y **un compuesto** de Fórmula **(XII): R^4-H** , donde **L^1** y **L^2** son un átomo de halógeno o un grupo triflato, donde **L^1** es menos reactivo que **L^2** durante la reacción de acoplamiento, por ejemplo donde **L^1** es cloro y **L^2** es yodo, mediante una reacción de "activación C-H", por ejemplo como se describe en el Ejemplo Intermediario 50.

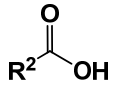
Ruta C

Algunos compuestos de fórmula (I) pueden por ejemplo prepararse mediante la reacción de un compuesto de Fórmula **(VI)**



(VI)

con un compuesto de Fórmula **(VII)**:



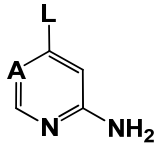
(VII)

Los agentes de acoplamiento apropiados para esta reacción

incluyen por ejemplo, 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio también conocido como HATU, TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio), ion clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o anhidrido 1-propanfosfónico (T_3P), preferentemente 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina o anhidrido 1-propanfosfónico (T_3P).

La reacción se realiza convenientemente en presencia de una base apropiada. Una base apropiada es, por ejemplo, una base amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, diisopropiletilamina, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalino térreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio;

Un compuesto de Fórmula **(VI)** puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de Fórmula **(VIII)**



(VIII)

y **un compuesto** de Fórmula **(IX):** **R^4-Y**

L es un átomo de halógeno (por ejemplo yodo o bromo) o un grupo triflato.

Y es un grupo ácido borónico, éster borónico o trifluoroborato de potasio (por ejemplo ácido borónico, pinacoléster de ácido borónico, o trifluoroborato de potasio)

La reacción puede realizarse bajo condiciones estándar bien conocidas para los expertos en el arte, por ejemplo en presencia de una fuente de paladio y un ligando de fosfina, (por ejemplo tetrakis (trifenilfosfin)paladio(0), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) también conocido como $Pd(dppf)Cl_2$), y una base apropiada (por ejemplo carbonato de cesio o carbonato de potasio).

Un compuesto de Fórmula **(VIII)** puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de Fórmula **(X)** mediante reacción con amoníaco (como se describe en los Ejemplos 2 y 86)



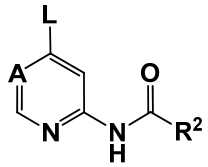
(X)

L es un átomo de halógeno (por ejemplo yodo o bromo) o un grupo triflato.

Se entiende que un compuesto de Fórmula **(VIII)** se puede transformar en otro compuesto de Fórmula **(VIII)**, por ejemplo como se ilustra en el Ejemplo 39 (preparación de 6-amino-4-cloronicotinonitrilo).

Ruta D

Otros compuestos de Fórmula (I) pueden por ejemplo prepararse mediante la reacción de un compuesto de Fórmula **(XI)** con un compuesto de Fórmula **(IX) R^4-Y**:



(XI)

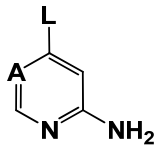
L es un átomo de halógeno (por ejemplo yodo, bromo o cloro) o un grupo triflato.

Y es un grupo ácido borónico, éster borónico o trifluoroborato de potasio (por ejemplo ácido borónico, pinacoléster de ácido borónico, o trifluoroborato de potasio)

La reacción puede realizarse bajo condiciones estándar bien conocidas para los expertos en el arte, por ejemplo en presencia de una fuente de paladio y un ligando de fosfina (por ejemplo: precatalizador XPhos de 2da generación también conocido como cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II), o [1,1′-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II)), y una base apropiada (por ejemplo fosfato de potasio o carbonato de cesio).

De manera alternativa, los Compuestos de fórmula (I) pueden por ejemplo prepararse mediante la reacción de un compuesto de Fórmula **(XI)** con un compuesto de Fórmula **(XII)** **R^4-H**, mediante una reacción de "activación C-H", como se describe en el Ejemplo 7 o 22.

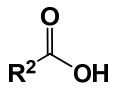
Un compuesto de Fórmula **(XI)** puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de Fórmula **(VIII)**



(VIII)

L es un átomo de halógeno (por ejemplo yodo, bromo o cloro) o un grupo triflato.

con un compuesto de Fórmula **(VII)**:



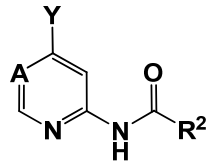
(VII)

Los agentes de acoplamiento apropiados para esta reacción incluyen por ejemplo, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, HATU, TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio) o ion clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, preferentemente 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina y anhidrido 1-propanfosfónico (T_3P).

La reacción se realiza convenientemente en presencia de una base apropiada. Una base apropiada es, por ejemplo, una base amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, diisopropiletilamina, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalino térreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Se entiende que cualquier compuesto de Fórmula **(XI)** se puede transformar en otro compuesto de Fórmula **(XI)**, por ejemplo por acilación de un grupo amino como en el Ejemplo 39 o 75.

Ruta E

Algunos compuestos de Fórmula (I) pueden por ejemplo prepararse mediante la reacción de un compuesto de Fórmula **(XIII)** con un compuesto de Fórmula **(V) R^4-L**:



(XIII)

Y es un grupo ácido borónico, éster borónico o trifluoroborato de potasio (por ejemplo ácido borónico, pinacoléster de ácido borónico, o trifluoroborato de

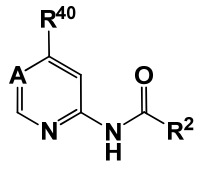
potasio)

L es un átomo de halógeno (por ejemplo yodo o bromo) o un grupo triflato.

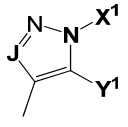
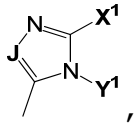
La reacción puede realizarse bajo condiciones estándar bien conocidas para los expertos en el arte, por ejemplo en presencia de una fuente de paladio y un ligando de fosfina (por ejemplo tetrakis (trifenilfosfin)paladio(0), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) también conocido como $Pd(dppf)Cl_2$, y una base apropiada (por ejemplo carbonato de cesio o fosfato de potasio).
Los compuestos de fórmula **(XIII)** pueden por ejemplo prepararse mediante la reacción de un compuesto de Fórmula **(XI)**, como se describe en el Ejemplo 16.

Ruta F

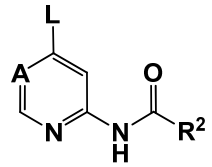
Algunos compuestos de fórmula **(I)** pueden por ejemplo prepararse mediante una reacción de "ciclización" de un compuesto de Fórmula **(XV)**:



(**XV**)

donde R^{40} es  o  , donde X^1 e Y^1 se definen tal como **(XV)**, es el precursor en la reacción de ciclización, con la condición de que X^1 e Y^1 junto con los átomos a los cuales están unidos no forman un anillo. Por ejemplo, X^1 o Y^1 pueden ser hidrógeno.
La reacción de "ciclización" puede realizarse bajo condiciones estándar bien conocidas para los expertos en el arte. De manera ilustrativa, los Ejemplos 78 y 82 describen

un ejemplo particular de dicha reacción de "ciclización".. Los compuestos de Fórmula **(XV)** pueden obtenerse mediante rutas análogas a las rutas A a E descritas para preparar compuestos de fórmula **(I).** Por ejemplo, por analogía con la ruta D**,** los Compuestos de fórmula **(XV)** pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de Fórmula **(XI)** con un compuesto de Fórmula **(XVI): R^{40}-Y**:



(XI)

L es un átomo de halógeno (por ejemplo yodo, bromo o cloro) o un grupo triflato.

Y es un grupo ácido borónico, éster borónico o trifluoroborato de potasio (por ejemplo ácido borónico, pinacoléster de ácido borónico, o trifluoroborato de potasio)

De manera alternativa, los Compuestos de fórmula **(XV)** pueden por ejemplo prepararse mediante la reacción de un compuesto de Fórmula **(XI)** con un compuesto de Fórmula **(XVII) R^{40}-H**, mediante una reacción de "activación C-H".

La reacción puede realizarse bajo condiciones estándar bien conocidas para los expertos en el arte, como se describe en la Ruta D

Los compuestos de fórmula **(IX) R_4-Y**, donde **Y** es un grupo ácido borónico, éster borónico o trifluoroborato de potasio (por ejemplo ácido borónico, pinacoléster de ácido borónico, o trifluoroborato de potasio), son intermediarios clave en algunas rutas sintéticas hacia el compuesto de fórmula **(I).**

Los métodos para sintetizar un compuesto de fórmula **(IX)** a

partir de un compuesto de fórmula **(V) R_4-L**, donde **L** es un átomo de halógeno (por ejemplo yodo, bromo o cloro) o un grupo triflato, incluyen reacciones de metalación/borilación, como se ilustra en el Ejemplo 23 y 85, y borilaciones catalizadas por paladio, como se ilustra en el Ejemplo 14.

A los compuestos de fórmula **(V) R_4-L** se llega son típicamente a partir de un compuesto de fórmula **(XII) R_4-H**, mediante una reacción de halogenación.

A los compuestos de fórmula **(IX) R_4-Y**, donde **Y** es un grupo ácido borónico, éster borónico o trifluoroborato de potasio (por ejemplo ácido borónico, pinacoléster de ácido borónico, o trifluoroborato de potasio) se puede llegar también directamente a partir de compuestos de fórmula **(XII) R_4-H**, mediante una reacción de "activación C-H", como se ilustra en el Ejemplo 49. Las condiciones típicas utilizan un catalizador de iridio (típicamente dímero de metoxi(ciclooctadien)iridio(I)) y un ligando (típicamente 4,4'-di-tert-butil-2,2'-dipiridilo o 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina) con una fuente de boro (típicamente 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) en un solvente inerte (típicamente THF o dioxano) a aproximadamente entre 50 °C y 90 °C.

Se apreciará que ciertos de los varios sustituyentes de anillo en los compuestos de la presente invención pueden introducirse mediante reacciones de sustitución aromática estándar o generarse mediante modificaciones convencionales de grupos funcionales antes o inmediatamente después de los procesos mencionados precedentemente, y como tales se los incluye dentro del aspecto del proceso de la invención. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo,

la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactantes y condiciones de reacción para dichos procedimientos son bien conocidos en el arte químico. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo utilizando, por ejemplo, un halogenuro de acilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un halogenuro de alquilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas en la presente invención puede ser necesario o deseable proteger algunos grupos sensibles de los compuestos. Los casos donde la protección es necesaria o deseable y los métodos apropiados para la protección son conocidos para los expertos en el arte. Los grupos protectores convencionales pueden utilizarse de acuerdo con la práctica estándar (con fines ilustrativos véase T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991). De este modo, si los reactantes incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxi puede ser deseable proteger el grupo en alguna de las reacciones que se mencionan en la presente invención.

Un grupo protector apropiado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores mencionados precedentemente necesariamente varían con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanoilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse por ejemplo, por hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o litio. De manera alternativa un grupo acilo tal como un grupo *tert*-butoxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido apropiado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo apropiado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector apropiado para un grupo hidroxi es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores mencionados precedentemente necesariamente variarán con la elección de grupo protector. De este modo,

por ejemplo, un grupo acilo tal como un alcanoilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o litio. De manera alternativa un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Un grupo protector apropiado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *tert*-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa conveniente de la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en el arte químico.

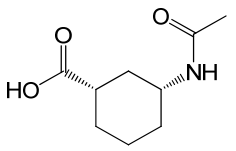
De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se entiende que un compuesto de Fórmula **(I)** puede obtenerse por separación (por ejemplo separación quiral) a partir de una mezcla de compuestos de fórmula **(I)**; por ejemplo 9 y 2, 41 y 42, 43 y 14, 59 y 60, 61 y 62, 64 y 65, 68 y 69, 70 y 71, 72 y 73, 79 y 80, 83 y 84.

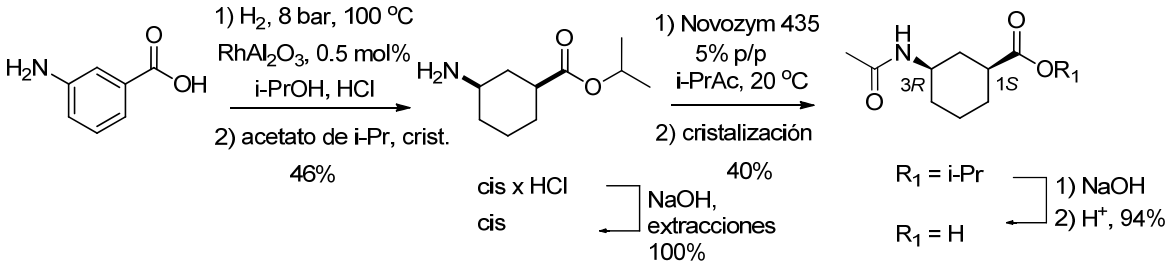
Algunos compuestos de las Fórmulas **(II)**, **(V)**, **(VI)**, **(IX)**, **(XI)**, **(XII)**, **(XIII)**, **(XV)**, **(XVI)** y **(XVII)** son

novedosos.

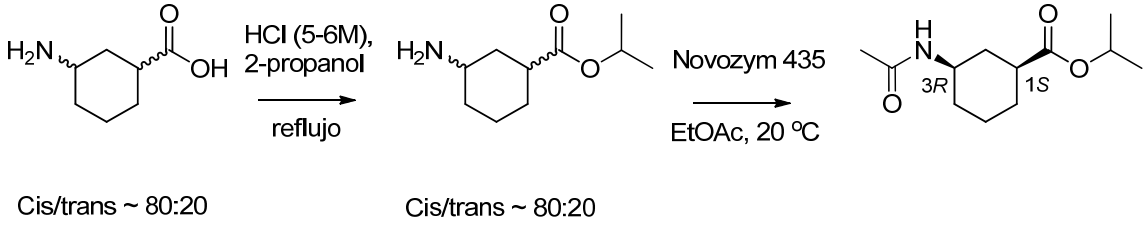
El ácido (1S,3R)-3-(acetamino)ciclohexancarboxílico es un intermediario clave en la síntesis de algunos compuestos de fórmula **(I)**. La siguiente ruta (esquema a continuación, descrito en el Ejemplo 85), que da acceso a este intermediario clave en una forma enantioméricamente pura, es novedosa y útil.



ácido (1S,3R)-3-(acetamino)ciclohexancarboxílico



Esta ruta se basa en la acilación enzimática enantioselectiva del 3-aminociclohexilcarboxilato de isopropilo (utilizando Novozym 435) como se ilustra a continuación:



EJEMPLOS

Los aspectos de la presente revelación pueden definirse adicionalmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitativos, que describen en

detalle la preparación de ciertos compuestos e intermediarios de la presente revelación y métodos para usar los compuestos de la presente revelación. Resultará evidente para los expertos en el arte que se pueden realizar muchas modificaciones, tanto en materiales como en métodos, sin apartarse del alcance de la presente revelación.

A menos que se especifique de otra forma:

(i) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, por ejemplo en el rango de 17 a 25 °C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno, a menos que se especifique de otra forma;

(ii) las evaporaciones se realizaron por evaporación rotativa o utilizando equipo Genevac o un evaporador al vacío Biotage v10 y los procedimientos de preparación se realizaron luego de la eliminación de los sólidos residuales mediante filtración;

(iii) las purificaciones mediante cromatografía flash se realizaron en un Teledyne Isco CombiFlash® Rf o Teledyne Isco CombiFlash® Companion® automatizados usando columnas de gel de sílice preempaquetadas RediSep Rf Gold™ (partículas esféricas de 20-40 µm), cartuchos GraceResolv™ (gel de sílice Davisil®) o cartuchos Silicicle (40 - 63 µm).

(iv) la cromatografía preparativa se llevó a cabo en un instrumento preparativo Gilson HPLC con recolección UV; de manera alternativa, la cromatografía preparativa se llevó a cabo en un instrumento Waters AutoPurification HPLC-MS con recolección disparada por MS- y UV;

(v) la cromatografía preparativa quiral se llevó a cabo en un instrumento Gilson con recolección UV (inyector / recolector de fracciones 233, bombas 333 & 334, detector UV 155) o un instrumento Varian Prep Star

(2 bombas SD1, detector UV 325, recolector de fracciones 701) bomba funcionando con inyección Gilson 305; de manera alternativa, la cromatografía preparativa quiral se llevó a cabo en un instrumento Waters Prep 100 SFC-MS con recolección disparada por MS- y UV- o en un instrumento Thar MultiGram III SFC con recolección UV.

(vi) los rendimientos, donde se indican, no son necesariamente los máximos obtenibles;

(vii) en general, las estructuras de los productos finales de la Fórmula I se confirmaron mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN); los valores de desplazamiento químico RMN se midieron en la escala delta [el espectro de resonancia magnética de protones se determinó usando un instrumento Bruker Avance 500 (500 MHz) o Bruker Avance 400 (400 MHz)]; las mediciones se tomaron a temperatura ambiente a menos que se especifique de otra forma; se utilizaron las siguientes abreviaturas, doblete de doblete de doblete; dq, doblete de cuartetos; dt, doblete de tripletes; tt, triplet de tripletes; p, penteto; br, señal ancha.

(viii) en general, los productos finales de la Fórmula I se caracterizaron también mediante espectroscopía de masa luego de la cromatografía en fase líquida (LCMS o UPLC); la UPLC se llevó a cabo usando una UPLC Waters equipada con un espectrómetro de masa Waters SQ (temp de columna 40, UV = 220-300 nm, Espec. de masa = ESI con conmutación positiva/negativa) a un caudal de 1 mL/min usando un sistema de solventes de 97% de A + 3% de B hasta 3% de A a 97% de B a lo largo de 1,50 min (tiempo de ciclo total con equilibrio de retorno a las condiciones de partida, etc: 1,70 min), donde A = ácido fórmico 0,1% en agua (para tratamiento ácido) o amoníaco 0,1% en agua (para tratamiento básico) B = acetonitrilo.

Para el análisis de ácido la columna utilizada fue una Waters Acquity HSS T3 1,8 µm 2,1 x 50 mm, para el análisis básico la columna utilizada fue una Waters Acquity BEH 1,7 µm 2,1 x 50 mm. De manera alternativa, la UPLC se llevó a cabo usando una UPLC Waters equipada con un espectrómetro de masa Waters SQ (temp de columna 30, UV = 210-400 nm, Espec. de masa = ESI con conmutación positiva/negativa) a un caudal de 1 mL/min usando un gradiente de solvente de 2 a 98% B a lo largo de 1,5 mins (tiempo de ciclo total con equilibrio de retorno a las condiciones de partida: 2 min), donde A = ácido fórmico 0,1% en agua y B = ácido fórmico 0,1% en acetonitrilo (para tratamiento ácido) o A = hidróxido de amonio 0,1% en agua y B = acetonitrilo (para tratamiento básico). Para el análisis de ácido la columna utilizada fue una Waters Acquity HSS T3 1,8 µm 2,1 x30 mm, para el análisis básico la columna utilizada fue una Waters Acquity BEH C18 1,7 µm 2,1x30 mm; la LCMS se llevó a cabo usando una Waters Alliance HT (2795) equipado con un espectrómetro de masa Waters ZQ ESCi y una columna Fenomenex Gemini –NX (5 µm x 2,1 mm) a un caudal de 1,1 mL/min A 95% a B 95% a lo largo de 4 min con una retención de 0,5 min. El modificador se mantuvo constante a 5% C (50:50 acetonitrilo:agua ácido fórmico 0,1%) o D (50:50 acetonitrilo:agua hidróxido de amonio 0,1% dependiendo si se trataba de un método ácido o básico. Se da por entendido que, a menos que se especifique de otra forma, sólo se informa el pico de masa más característico, redondeado a la unidad inferior. Típicamente, cuando están presentes varios isótopos de un mismo átomo, sólo se informa el isótopo inferior más común (por ejemplo ^{35}Cl, ^{79}Br, ^{12}C…)

(ix) la purificación por intercambio iónico en general

se realizó usando un cartucho SCX-2 (Biotage).

(x) la pureza del intermediario se evaluó mediante cromatografía en capa fina, espectrometría de masa, HPLC (cromatografía líquida de alta performance) y/o análisis RMN;

(xi) La rotación óptica se midió en grados;

(xii) el análisis XRPD se llevó a cabo usando un difractómetro Bruker D4, disponible comercialmente de Bruker AXS Inc.™ (Madison, Wisconsin). Los espectros XRPD se obtuvieron montando una muestra (aproximadamente 20 mg) del material a analizar en un soporte de oblea de cristal de sílice único (por ejemplo, un soporte de muestra para difracción de rayos X de fondo cero de sílice Bruker) y expandiendo la muestra en una capa fina con ayuda de un portamuestras de microscopio. La muestra se rotó a 30 revoluciones por minuto (para mejorar la estadística del conteo) y se irradió con rayos X generados por un tubo de cobre de foco largo-fino operado a 40 kV y 40 mA con una longitud de onda de 1,5406 angstroms (por ejemplo, aproximadamente 1,54 angstroms). La muestra se expuso durante 1 segundo por incremento 2-theta de 0,02 grados (modo de barrido continuo) en un rango 2-theta de 2 grados a 40 grados en modo theta-theta. El tiempo de ciclo fue de 31 min, 41 s. El experto en el arte apreciará que los valores 2θ de XRPD pueden variar dentro de un rango razonable, por ejemplo, en el rango 2θ ± 0,1°. El experto en el arte apreciará que las intensidades XRPD pueden variar cuando se miden esencialmente para la misma forma cristalina, por una diversidad de motivos, por ejemplo, la orientación preferencial. Los principios de XRPD se describen en publicaciones tales como, por ejemplo, Giacovazzo, C. et al. (1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R. y

Snyder, R. L. (1996), The Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, New York; y Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley & Sons, New York. Dado que las intensidades relativas son menos confiables, en lugar de valores numéricos se utilizan las siguientes definiciones:

Intensidad Relativa %	Definición
25-100	vs (muy fuerte)
10-25	s (fuerte)
3-10	m (media)
1-3	w (débil)
<1	vw (muy débil)

Se han omitido algunos picos muy débiles adicionales en el difractograma

(xiii) El análisis DSC se llevó a cabo usando un Modelo Q1000 de TA Instruments. Se pesó una muestra (aproximadamente 2 mg) en un plato de muestras de aluminio y se transfirió al DSC. El instrumento se purgó con nitrógeno a 50 mL/min y los datos se recogieron entre 25 °C y 300 °C, usando una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. El análisis DSC se llevó a cabo sobre las muestras preparadas de acuerdo con métodos estándar usando un calorímetro Q SERIES™ Q1000 DSC disponible de TA INSTRUMENTS® (New Castle, Delaware). El instrumento se purgó con nitrógeno a 50 mL/min y los datos se recogieron entre 25 °C y 300 °C, usando una velocidad de calentamiento de 10 °C/minuto. Los datos térmicos se analizaron usando software estándar, por ejemplo, Universal v,4,5A de TA INSTRUMENTS®.

(xiv) Análisis Termogravimétrico (TGA): El TGA se llevó a cabo usando un modelo Q5000 de TA Instruments. Se colocó una muestra (aproximadamente 5 mg) en un plato de muestras de aluminio y se colocó en la estufa TGA. El

instrumento se purgó con nitrógeno a 50 mL/min y los datos se recogieron entre 25 °C y 300 °C, usando una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Los datos térmicos se analizaron usando software estándar, por ejemplo, Universal v,4,5A de TA INSTRUMENTS®.

(xv) Se usaron las siguientes abreviaturas:

	precatalizador XPhos (o X-Phos) de 2da generación cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
	precatalizador de RuPhos 3ra generaciónmetansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
ac.	acuoso
atm	atmósfera
BuLi	*n*-butillitio
$CDCl_3$	deutero-cloroformo
CD_3OD	deutero-metanol
CDI	carbonildiimidazol
Conc.	concentrado
DCM	diclorometano
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DMA	*N,N*-dimetilacetamida
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO-d_6	deutero-dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
DSC	calorimetría diferencial de barrido

EtOH etanol

EtOAc acetato de etilo

HATU hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio

h hora(s)

IPA/iPrOH alcohol isopropílico

MeCN acetonitrilo

MeOH metanol

MTBE metil-*tert*-butiléter

NBS *N*-bromosuccinimida

NIS *N*-iodosuccinimida

NMP *N*-metilpirrolidina

$PdCl_2$(dppf) [1,1'-Bis(difenilfosfinio)ferrocen]-dicloropaladio(II)

$Pd(P(Cy)_3)_2Cl_2$ Bis(triciclohexilfosfin)dicloropaladio(II)

temp. amb. temperatura ambiente

SCX/SCX-2 cromatografía de intercambio catiónico fuerte

SEM-Cl cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo

SFC cromatografía en fluido supercrítico

$T_3P^®$ anhídrido de ácido propanfosfónico

TBS/TBDMS *tert*-butildimetilsililo

TBS-Cl cloruro de *tert*-butildimetilsililo

TEA trietilamina

TFA ácido trifluoroacético

TGA análisis termogravimétrico

THF tetrahidrofurano

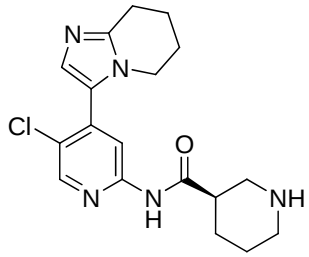
TMEDA tetrametiletilendiamina

Xantphos 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-

dimetilxanteno

XRPD difracción de rayos X en polvo

Ejemplo 1: (R)-*N*-(5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il)piperidin-3-carboxamida

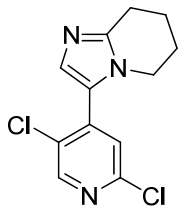


Se agregó TFA (2 mL, 26,0 mmol) por goteo a (R)- 3-((5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,40 g, 0,52 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temp. amb. durante 1 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µm, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud) usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 0,1 % de carbonato de amonio) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron hasta secar para dar (R)-*N*-(5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il)piperidin-3-carboxamida (22,0 mg, 11,7%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, 22 °C) 1,41 - 1,52 (1H, m), 1,57 - 1,68 (2H, m), 1,85 - 1,94 (5H, m), 2,48 - 2,57 (2H, m), 2,68 - 2,76 (1H, m), 2,80 - 2,89 (3H, m), 2,97 - 3,03 (1H, m), 3,78 - 3,84 (2H, m), 7,04 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,29 (1H, s), NH de amida y piperidina no observados. *m/z*: ES+ [M+H]+ 360.

Los procedimientos para preparar el material de partida (R)- 3-((5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-

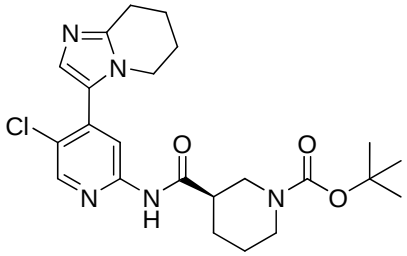
a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo se describen a continuación:

Preparación de 3-(2,5-dicloropiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina



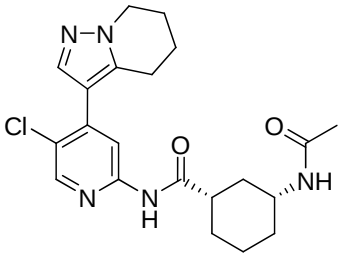
Se agregó carbonato de cesio (3,24 g, 9,95 mmol) a 3-bromo-5,6,7,8- tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina (500 mg, 2,49 mmol), ácido (2,5-dicloropiridin-4-il)borónico (3,34 g, 17,4 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (203 mg, 0,25 mmol), dioxano (10 mL), y agua (1 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida hasta secar y se redisolvió en EtOAc (50 mL) antes de lavarse en forma secuencial con agua (2 x 20 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en éter de petróleo 0 a 25%. Las fracciones puras se concentraron hasta secar para dar 3-(2,5-dicloropiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina (500 mg, 75,0%) como un sólido marrón. *m/z*: ES+ [M+H]+ 268.

Preparación de (R)- 3-((5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se agregó 3-(2,5-dicloropiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina (460 mg, 1,72 mmol) a (R)-3-carbamoilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (470 mg, 2,06 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (198 mg, 0,17 mmol), carbonato de cesio (1,68 g, 5,15 mmol), Xantphos (199 mg, 0,34 mmol), y dioxano (8 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se filtró, y el filtrado resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en éter de petróleo 0 a 50%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar (R)-3-((5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 50,7%) como un aceite amarillo. *m/z*: ES+ [M+H]+ 460.

Ejemplo 2: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó cloruro de acetilo (1,0 mL, 14,5 mmol) por goteo a una mezcla de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (2,46 g, 6,59 mmol) y piridina

(6,40 mL, 79,1 mmol) en DCM (58,5 mL) a 0 °C. Luego de 45 min la mezcla se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado antes de secarse sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El aceite color ámbar oscuro resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución metanol en DCM 0 a 10%. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (2,6 g, 93% de rendimiento al cabo de tres pasos) como un sólido espumoso color beige claro.

El análisis de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida por SFC bajo condiciones analíticas (véase más adelante), determinó que este material contenía 98% de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (R_t = 1,42 min) y 2% de (1R,3S)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (R_t = 2,42 min). Este material se purificó mediante SFC bajo condiciones preparativas (columna Quiralpak IA, 5µm, 30 mm de diámetro, 250 mm de longitud, 40 °C de temperatura de columna, 100 bar de presión de salida, 120 mL/min de velocidad de flujo), eluyendo con metanol 40% que contenía 0,1% de dimetiletilamina en CO_2, para eliminar el enantiómero (1R,3S). Las fracciones con producto del primer enantiómero en eluir se concentraron bajo presión reducida para dar 2,3 g de un sólido color ámbar-rosado. Este sólido se purificó nuevamente por cromatografía flash en sílice (tapón), gradiente de elución MeOH en acetato de etilo 0 a 10%, para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-

tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (2,25 g) como un sólido espumoso blanco. El producto se trató con 20 mL de acetonitrilo y la mezcla resultante se calentó bajo condiciones de reflujo antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. Se agregó más acetonitrilo (~5 mL) y el proceso se repitió hasta haberse disuelto todo el sólido. La solución color amarillo pálido resultante se enfrió a temp. amb., y se formó un precipitado. Luego de 1 h el precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo antes de secarse bajo vacío a 65 °C durante 1 h. El sólido se enfrió a temp. amb. para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (1,76 g). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0,97 - 1,17 (1H, m), 1,20 - 1,38 (3H, m), 1,68 - 1,94 (9H, m), 1,96 - 2,07 (2H, m), 2,54 - 2,68 (1H, m), 2,80 (2H, t), 3,46 - 3,65 (1H, m), 4,14 (2H, t), 7,73 (1H, d), 7,76 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,38 (1H, s), 10,57 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 416.

Condiciones de SFC analítica:

Columna: columna Quiralpak IA,

Dimensiones de columna: 5 µm, 4,6 mm de diámetro, 100 mm de longitud,

Temperatura de columna: 40 °C

Fase móvil A: CO_2 (100%)

Fase móvil B: Metanol que contenía 0,1% de dimetiletilamina

Gradiente: Fase móvil B isocrática 40%

Presión de salida: 100 bar

Velocidad de flujo: 5 mL/min a lo largo de 5 min

Tiempo de retención: 1,42 min

e.e. >98%

Rotación óptica:
Concentración: 0,1 g/dL
Lámpara: Sodio
Longitud de onda: 589 nm
Temperatura: 25 °C
Longitud del recorrido: 10 cm
Volumen de la celda: 1 mL
Solvente: Metanol
[□] = +70,2

Los cristales del Ejemplo 2 se analizaron por XRPD y los resultados se tabulan a continuación y se muestran en la Figura 7. El patrón XRPD del sólido confirma que el sólido contiene el Ejemplo 2 Forma B.

Los picos principales de del Ejemplo 2 Forma B se muestran en la Tabla 1 a continuación:

Pico	2θ	Intensidad %
1	21,2	100,0 (vs)
2	27,4	88,7 (vs)
3	20,5	76,4 (vs)
4	13,6	74,4 (vs)
5	21,6	58,1 (vs)
6	5,5	45,7 (vs)
7	26,7	43,8 (vs)

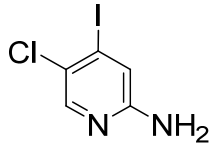
8	16,1	41,4 (vs)
9	6,8	37,0 (vs)
10	22,8	35,3 (vs)

De acuerdo con la presente invención se provee una forma cristalina, Forma B, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 5,5, 6,8, 13,6, 16,1, 20,5, 21,2, 21,6, 22,8, 26,7, 27,4°.

Los cristales obtenidos del Ejemplo 2 (Forma B) se analizaron por técnicas térmicas. El análisis DSC indicó que la Forma B tiene diversos eventos térmicos, incluyendo un evento exotérmico con un punto de inicio a 150 □C y un pico a 153 □C, seguido por la fusión con un punto de inicio a 201 □C y un pico a 202 □C. El análisis TGA indicó que la Forma B exhibe una pérdida de masa de aproximadamente 4,5% al calentarse desde 22 □C hasta 150 □C. Un termograma DSC/TGA representativo se muestra en la Figura 8.

Los procedimientos para preparar el material de partida (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

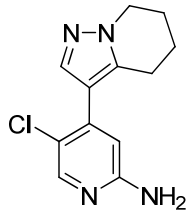
Preparación de 5-cloro-4-iodopiridin-2-amina



La reacción se dividió en 4 recipientes de reacción para microondas sellados separados, que contenían cada uno 750 mg (2,95 mmol) de 5-cloro-2-fluoro-4-iodopiridina, 8,4

mL de hidróxido de amonio acuoso concentrado, y 7,5 mL de NMP. Los recipientes de reacción se calentaron a 100 °C durante 17 h. Los lotes combinados luego se diluyeron con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 120 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo pálido. El aceite se cargó en una columna SCX-2 de 20 g y se eluyó en forma secuencial con DCM, MeOH y NH_3 en MeOH 1%. Las fracciones básicas se concentraron para dar el producto deseado como un sólido incoloro (2,9 g, 99%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 6,21 (2H, s), 7,05 (1H, s), 7,93 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 255.

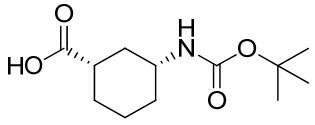
Preparación de 5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-amina



Se agregó carbonato de cesio (13,4 g, 41,2 mmol) y $PdCl_2$(dppf) · CH_2Cl_2 (0,94 g, 1,2 mmol) en forma secuencial a una mezcla desgasificada de 5-cloro-4-iodopiridin-2-amina (4,19 g, 16,5 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-a]piridina (5,72 g, 23,1 mmol), 1,4-dioxano (141 mL) y agua (23,5 mL). La mezcla roja resultante se calentó a 95 °C y se tornó transparente. Con agitación vigorosa se formó un precipitado que se disolvió mayormente en forma gradual. Después de 4 h, se agregó otros 800 mg de éster borónico; después de otros 40 min la reacción se enfrió a temp. amb. y se agitó bajo estas condiciones durante 18 h. La mezcla luego se diluyó con acetato de etilo, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con cloruro de sodio

acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución metanol en acetato de etilo 0 a 10%. Las fracciones con producto se combinaron, se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se agitó enérgicamente en DCM : hexano 1:1 durante 20 minutos. La mezcla luego se diluyó con hexano y se filtró con un lavado con hexano. El sólido resultante se secó bajo vacío para dar 5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-amina (2,79 g, 68,1%) como agujas color anaranjado-beige claro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,74 - 1,88 (2H, m), 1,96 - 2,06 (2H, m), 2,76 (2H, t), 4,12 (2H, t), 6,03 (2H, s ancho), 6,43 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,94 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 249.

Preparación de ácido cis-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexancarboxílico

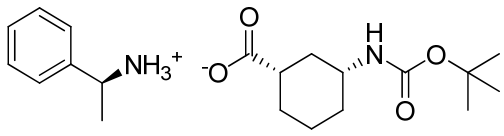


cis racémico

Un recipiente fijo de 5 litros se cargó con ácido cis-3-aminociclohexancarboxílico (100 g, 698 mmol; adquirido de TCI), agua (900 mL), 1,4-dioxano (900 mL) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (487 mL, 2793mmol). Luego de agitar a temp. amb. durante 5 min, la mezcla se enfrió a 0 °C. Luego se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (168 g, 768 mmol) en porciones a la mezcla de reacción, que se dejó calentar a temp. amb. Después de agregar la porción final. La mezcla de reacción luego se enfrió nuevamente a 0 °C y se agregó HCl acuoso 2 M para ajustar el pH a 2. Se observó una reacción levemente exotérmica (<5 °C) entre la adición de cada porción de 50 mL de HCl acuoso 2 M. La mezcla de

reacción se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar, luego de secar durante la noche, ácido cis-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (170 g, 100%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 0,95 - 1,33 (4H, m), 1,37 (9H, s), 1,64 - 1,75 (2H, m), 1,79 (1H, d), 1,94 (1H, d), 2,22 (1H, tt), 3,13 - 3,26 (1H, m), 6,72 (1H, d), 12,01 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+Na]+ 266.

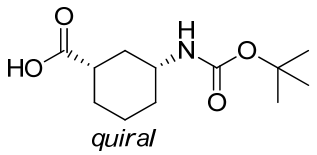
Preparación de (1S,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de (S)-1-feniletanaminio



Usando un procedimiento similar al descrito en WO2011/1106112, se agregó ácido cis-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (49,9 g, 166 mmol) a un balón de 1 L y se disolvió en etanol (400 mL). La mezcla se agitó a temp. amb. hasta haberse disuelto todo el material de partida. Se agregó (S)-1-feniletanamina (23,6 mL, 183 mmol); la mezcla se agitó a temp. amb. hasta haberse formado gradualmente un precipitado blanco. La mezcla de reacción luego se calentó a 80 °C hasta haberse obtenido una solución transparente. Luego se apagó el calentador de la reacción, y la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente Luego de agitar a temp. amb. durante otras 16 h, la mezcla resultante se filtró para dar un sólido blanco. Este sólido se redisolvió en etanol (150 mL) y se calentó a 80 °C hasta haberse obtenido una solución transparente. Luego se apagó el calentador de la reacción, y la mezcla de reacción se dejó enfriar a

temperatura ambiente. La filtración dio un sólido blanco (14,6 g), que se recristalizó nuevamente desde etanol (100 mL) usando el mismo procedimiento para dar (1S,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de (S)-1-feniletanaminio (12,5 g, 20,7%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 0,98 - 1,23 (4H, m), 1,26 (3H, d), 1,38 (9H, s), 1,66 - 1,84 (3H, m), 1,95 (1H, m), 2,21 (1H, m), 3,21 (1H, m), 4,00 (1H, q), 6,72 (1H, m), 7,16 - 7,23 (1H, m), 7,30 (2H, m), 7,34 - 7,4 (2H, m), NH_3^+ no observado.

Preparación de ácido (1S,3R)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexancarboxílico



Se suspendió (1S,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexano-carboxilato de (S)-1-feniletanaminio (9,85 g, 27,0 mmol) en 250 mL de EtOAc, y la fase orgánica se lavó con HCl 0,5 M (2 x 125 mL). La fase orgánica se recogió, y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 500 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (500 mL) antes de secarse sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante luego se secó bajo vacío para dar ácido (1S,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (5,5 g, 84%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 0,99 - 1,35 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,68 - 1,85 (3H, m), 1,96 (1H, d), 2,23 (1H, tt), 3,15 - 3,30 (1H, m, parcialmente oscurecido por pico de agua), 6,72 (1H, d), 12,01 (1H, s).

Determinación representativa de pureza enantiomérica:

Se agregó HATU (0,413 g, 1,09 mmol) a una solución de (4-metoxifenil)metanamina (0,142 mL, 1,09 mmol), ácido (1S,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (0,240 g, 0,99 mmol), DIPEA (0,345 mL, 1,97 mmol), y DMF (1,980 mL). La solución color amarillo intenso se tornó una mezcla a lo largo de 30 min y luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó en forma secuencial con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con metanol en DCM isocrático 5%, para dar ((1R,3S)-3-((4-metoxibencil)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,30 g, 84 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0,97 - 1,14 (1H, m), 1,15 - 1,32 (3H, m), 1,38 (9H, s), 1,56 - 1,84 (4H, m), 2,12 - 2,29 (1H, m), 3,14 - 3,28 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,17 (2H, d ancho), 6,70 - 6,77 (1H, m), 6,87 (2H, d), 7,14 (2H, d), 8,16 (1H, t). *m/z*: ES+ [M+H]+ 363.

Las muestras preparadas de esta manera luego se analizaron por SFC bajo condiciones analíticas de la siguiente manera:

Columna: columna Quiralpak OD,

Dimensiones de columna: 5 µm, 4,6 mm de diámetro, 250 mm de longitud,

Temperatura de columna: 40 °C

Fase móvil A: CO_2 (100%)

Fase móvil B: Etanol

Gradiente: Fase móvil B isocrática 15%

Presión de salida: 100 bar

Velocidad de flujo: 2,8 mL/min a lo largo de 5 min

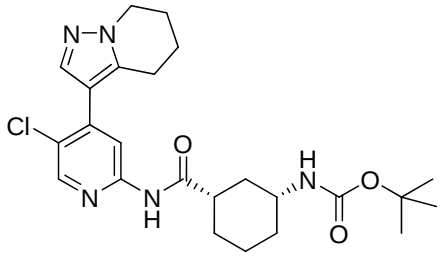
Tiempo de retención:

3,33 min, ((1R,3S)-3-((4-metoxibencil)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

5,21 min, ((1S,3R)-3-((4-metoxibencil)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

Preparación de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

(también conocido como Ejemplo 31a)

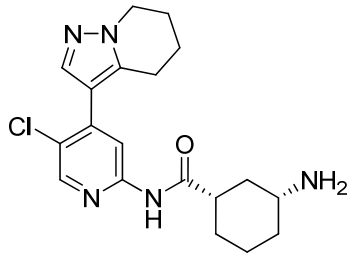


Se agregó 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (1,12 mL, 8,44 mmol) a una solución de ácido (1S,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (2,01 g, 8,24 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C. La reacción se mantuvo bajo estas condiciones durante 100 minutos. Durante este tiempo, se combinó 5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-amina (1,64 g, 6,59 mmol), piridina (2,1 mL, 26,4 mmol) y DCM (20 mL) en un recipiente separado. La mezcla resultante se calentó suavemente (~40 °C) hasta haberse disuelto todos los sólidos. La solución resultante luego se enfrió a 0 °C, formándose una mezcla color amarillo claro homogénea. Esta mezcla se agregó mediante una cánula rápidamente a la solución preparada previamente de ácido (1S,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico y 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina, para dar una solución color amarillo más oscuro. La reacción se dejó calentar a temp. amb. durante la noche y luego se evaporó hasta secar. La

mezcla gris se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 474.

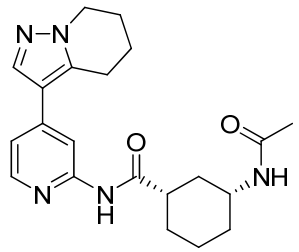
Preparación de diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

(también conocido como Ejemplo 31b)



Se agregó Ácido clorhídrico en dioxano (4 M; 10 mL, 40 mmol) a una mezcla de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo crudo (3,12 g, 6,59 mmol) en DCM (5 mL) y metanol (5 mL) a 0 °C. La mezcla se tornó una solución color ámbar. Luego de 1 h la solución color ámbar se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se secó bajo vacío para dar un sólido espumoso color beige/gris. Este material utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 374.

Ejemplo 3: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

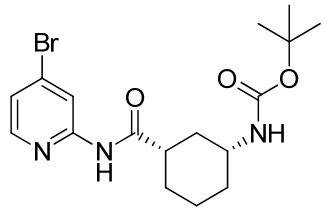


Se agregó anhídrido acético (0,016 mL, 0,17 mmol) a (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-

a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (47 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (0,023 mL, 0,17 mmol) en DCM (1 mL) a 21°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó bajo estas condiciones durante 60 h. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH en DCM 1 a 10%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (43 mg, 81%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,07 - 1,23 (1H, m), 1,37 - 1,53 (3H, m), 1,87 - 2,03 (8H, m), 2,03 - 2,11 (2H, m), 2,25 (1H, d), 2,39 - 2,51 (1H, m), 3,06 (2H, t), 3,88 (1H, dtq), 4,20 (2H, t), 5,40 (1H, d), 7,10 (1H, dd), 7,80 (1H, s), 8,17 (1H, dd), 8,32 (1H, s), 8,35 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 382.

Los procedimientos para preparar el material de partida (1S,3R)-3-amino-***N***-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

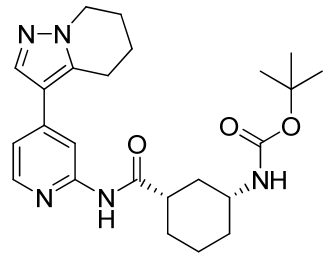
Preparación de ((1R,3S)-3-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se agregó 1-cloro-***N,N***,2-trimetilprop-1-en-1-amina (0,574 ml, 4,33 mmol) a una solución de ácido (1S,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (1,01 g, 4,16 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 2) en DCM (40 ml) a 0 °C. Después de 1,5 h, se agregó una mezcla de 4-bromopiridin-2-amina (0,6 g, 3,47 mmol) y piridina (1,12

ml, 13,9 mmol) en DCM (33,0 ml) mediante una cánula. La mezcla amarilla resultante se dejó calentar a temp. amb. y se agitó bajo estas condiciones durante 72 h. La mezcla blanca se filtró, se enjuagó con un lavado con DCM frío, y el precipitado blanco se secó bajo vacío a 70 °C durante 30 min para dar ((1R,3S)-3-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,38 g, 100%) con 95% de pureza como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0,99 - 1,35 (4H, m) 1,38 (9H, s) 1,68 - 1,80 (3H, m) 1,88 (1H, d) 2,53 - 2,64 (1H, m) 3,15 - 3,35 (1H, m) 6,76 (1H, d) 7,34 (1H, dd) 8,21 (1H, d) 8,33 (1H, d) 10,63 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 398.

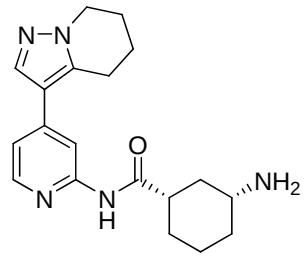
Preparación de ((1R,3S)-3-((4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se agregó precatalizador XPhos de 2da generación (9,88 mg, 0,01 mmol) en una porción a una mezcla desgasificada de ((1R,3S)-3-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,25 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (93 mg, 0,38 mmol), fosfato de potasio (160 mg, 0,75 mmol), 1,4-dioxano (2 mL), y agua (0,2 mL) a 21 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL), y se lavó en forma secuencial con $NaHCO_3$ saturado (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL), y las fases orgánicas

combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 20 a 80%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar ((1R,3S)-3-((4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (70,0 mg, 63,4%) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,12 (1H, d), 1,21 - 1,33 (3H, m), 1,39 (9H, s), 1,76 (3H, s), 1,82 - 1,95 (3H, m), 2,00 (2H, d), 2,59 (1H, s), 2,97 (2H, t), 3,89 (1H, s), 4,12 (2H, t), 6,75 (1H, s), 7,19 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 8,22 (2H, d), 10,32 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 440.

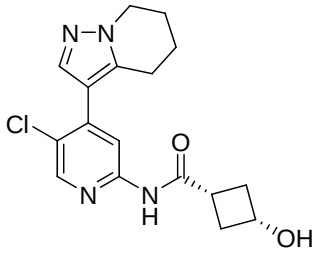
Preparación de (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó HCl en dioxano (4 M; 0,199 mL, 0,80 mmol) por goteo a ((1R,3S)-3-((4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (70 mg, 0,16 mmol) en DCM (2 mL) a 21 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 21 °C durante 16 h. Se agregó MeOH (1 mL), y la mezcla se purificó directamente por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX-2. El producto deseado se eluyó usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-

il)ciclohexancarboxamida (47 mg, 87%) como un sólido cristalino blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, 30°C) 0,95 - 1,08 (1H, m), 1,2 - 1,4 (3H, m), 1,76 - 1,91 (5H, m), 1,99 (3H, dtt), 2,44 (1H, ddd), 2,61 (1H, tt), 2,95 (2H, t), 3,25 (1H, s), 4,07 (2H, t), 7,11 (1H, dd), 7,74 (1H, s), 8,07 - 8,16 (2H, m), NH_2 pico no observado. ***m/z***: ES+ [M+H]+ 340.

Ejemplo 4: Cis-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutancarboxamida

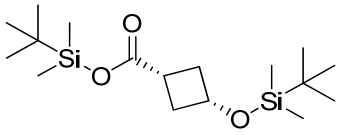


Se agregó HCl en dioxano (4 M; 0,388 mL, 1,55 mmol) a cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida (143 mg, 0,31 mmol) en DCM (3 mL) a 21 °C bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 21 °C durante 30 minutos. Se agregó MeOH (1 mL) y la mezcla se agitó a 21 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y luego se diluyó con EtOAc (25 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 50 a 100%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar cis-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutancarboxamida (24,0 mg, 22,3%) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,88

- 1,94 (2H, m), 2,05 - 2,15 (3H, m), 2,2 - 2,31 (2H, m), 2,62 - 2,73 (3H, m), 2,93 (2H, t), 4,18 - 4,31 (3H, m), 7,81 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,26 (1H, d). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 347.

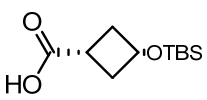
Los procedimientos para preparar el material de partida cis-3-((***tert***-butildimetilsilil)oxi)-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutancarboxilato de cis-*tert*-butildimetilsililo



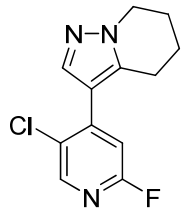
Se disolvió ácido cis-3-hidroxiciclobutancarboxílico (300 mg, 2,58 mmol) en DCM (17,2 mL). Se agregó ***tert***-butilclorodimetilsilano (818 mg, 5,43 mmol) y 1H-imidazol (369 mg, 5,43 mmol) en forma secuencial, y la solución se colocó bajo nitrógeno. La reacción se dejó agitar durante 16 h a temp. amb. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con HCl acuoso 1N (30 mL), agua (30 mL), y cloruro de sodio acuoso saturado (40 mL) antes de secarse sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar 3-((***tert***-butildimetilsilil)oxi)ciclobutancarboxilato de cis-***tert***-butildimetilsililo (802 mg, 90%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 0,03 (6H, s), 0,26 (6H, s), 0,88 (9H, s), 0,94 (9H, d), 2,11 - 2,21 (2H, m), 2,43 - 2,63 (3H, m), 4,07 - 4,17 (1H, m).

Preparación de ácido cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutancarboxílico



Se agregó carbonato de potasio (644 mg, 4,66 mmol) a una solución de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutancarboxilato de cis-*tert*-butildimetilsililo (803 mg, 2,33 mmol) en THF (15 mL) y agua (3 mL). La mezcla resultante se agitó a temp. amb. durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso 0,1N y se extrajo con EtOAc (x2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar un producto crudo el cual se usó sin purificación en el siguiente paso. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 0,00 (6H, s), 0,84 (9H, s), 2,09 - 2,29 (2H, m), 2,36 - 2,66 (3H, m), 3,97 - 4,23 (1H, m), CO_2H no observado.

Preparación de 3-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina

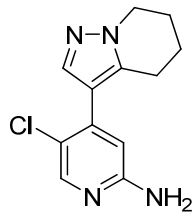


Se suspendió 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (500 mg, 2,02 mmol), 5-cloro-2-fluoro-4-iodopiridina (432 mg, 1,68 mmol), precatalizador XPhos de 2da generación (132 mg, 0,17 mmol) y fosfato de potasio (1069 mg, 5,03 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (0,50 mL). La reacción se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos antes de calentarse a 90 °C. La reacción se mantuvo bajo estas condiciones durante 20 h y luego se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se

filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 20 a 80%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar 3-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (440 mg, 104%) como un sólido cristalino color crema. Este material se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,87 - 1,96 (2H, m), 2,08 - 2,16 (2H, m), 2,83 (2H, t), 4,23 (2H, t), 6,82 (1H, d), 7,80 (1H, s), 8,23 (1H, s). *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ 252.

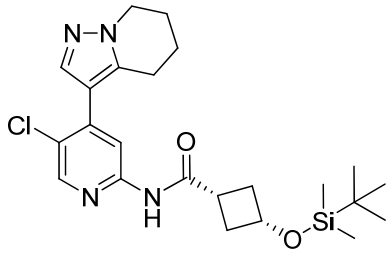
Preparación de 5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-amina



Se combinó 3-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (440 mg, 1,49 mmol) e hidróxido de amonio (2,0 mL, 51 mmol) y se selló en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 150°C durante 2 h en un reactor de microondas y se enfrió a temp. amb. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 mL) y agua (25 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (25 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con EtOAc en heptano 50% y luego MeOH en DCM 10%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar 5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-amina (80

mg, 22%) como un sólido blanco, caracterizado precedentemente (véase el Ejemplo 3, Intermediarios)

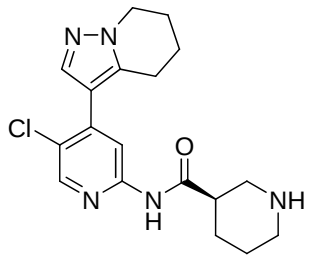
Preparación de cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida



Se agregó *N*-Etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,167 mL, 0,94 mmol) a ácido cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutancarboxílico (79 mg, 0,34 mmol) y hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (179 mg, 0,47 mmol) en DMF (1 mL) a 21 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 21 °C durante 10 minutos. Una solución de 5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-amina (78 mg, 0,31 mmol) en DMF (1 mL) se agregó y la mezcla resultante se agitó a 21 °C durante 16 h. Se continuó la agitación durante 72 h y se agregó más ácido cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutancarboxílico (79 mg, 0,34 mmol), hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (179 mg, 0,47 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,167 mL, 0,94 mmol). La mezcla se agitó durante otras 24 h antes de agregar EtOAc (20 mL) y carbonato ácido de sodio acuoso saturado (20 mL). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua (20 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo utilizó inmediatamente en el siguiente paso y la recuperación se

consideró cuantitativa. *m/z*: ES+ [M+H]+ 461.

Ejemplo 5: (R)-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)piperidin-3-carboxamida

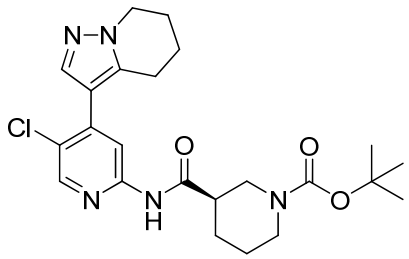


Se agregó TFA (1 mL, 13 mmol) a (R)- 3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (90 mg, 0,20 mmol) en DCM (2 mL) a 20 °C . La mezcla resultante se agitó a temp. amb. durante 1 h y luego se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5 µm, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 0,05 % NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta secar para dar (R)-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)piperidin-3-carboxamida (18,0 mg, 25,6%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6, 23 °C) 1,30 - 1,47 (1H, m), 1,52 - 1,62 (2H, m),1,76 - 1,90 (3H, m), 1,97 - 2,07 (2H, m), 2,52 - 2,62 (2H, m), 2,69 (1H, t), 2,75 - 2,87 (3H, m), 2,91 - 3,01 (1H, m), 4,14 (2H, t), 7,77 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,37 (1H, s), 10,84 (1H, s), piperidina NH no observado. *m/z*: ES+ [M+H]+ 360.

Los procedimientos para preparar el material de partida (R)- 3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)piperidin-1-

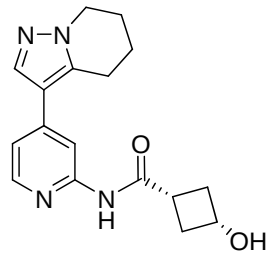
carboxilato de *tert*-butilo se describen a continuación:

Preparación de 3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo) piridin-2-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se agregó piridina (0,10 mL, 1,3 mmol) a ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (74 mg, 0,32 mmol) y 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (0,050 mL, 0,64 mmol) en DCM (2 mL) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a temp. amb. durante 20 minutos. Luego 5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-amina (80 mg, 0,32 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 4) se agregó a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a temp. amb. durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se diluyó con DCM (100 mL) antes de lavarse en forma secuencial con HCl 0,1 M (2 x 25 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 mL), y cloruro de sodio acuoso saturado (2 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 10:1) para dar 3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo) piridin-2-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 67,6%) como un sólido amarillo. m/z: ES+ [M+H]+ 460.

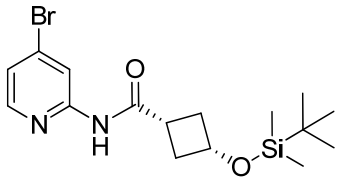
Ejemplo 6: cis-3-hidroxi-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida



Se agregó HCl en dioxano (4 M; 0,388 mL, 1,55 mmol) a cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida (132 mg, 0,31 mmol) en DCM (3 mL) y MeOH (1 mL) a 21 °C bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 21 °C durante 3 h antes de concentrar la mezcla bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (25 mL) y carbonato ácido de sodio acuoso saturado (25 mL). Las fases luego se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. El sólido crudo resultante se trituró con Et_2O y se secó bajo vacío para dar cis-3-hidroxi-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida (35,0 mg, 36,1%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,89 - 2,01 (2H, m), 2,08 (3H, ddd), 2,28 (2H, ddd), 2,67 (3H, tq), 3,08 (2H, t), 4,23 (3H, dt), 7,10 (1H, dd), 7,81 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,19 (1H, dd), 8,33 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 313.

Los procedimientos para preparar el material de partida cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida se describen a continuación:

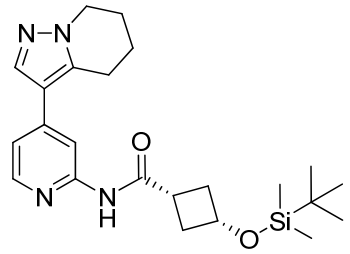
Preparación de cis-*N*-(4-bromopiridin-2-il)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutancarboxamida



Se agregó ***N***-etil-***N***-isopropilpropan-2-amina (0,461 mL, 2,60 mmol) a ácido cis-3-((***tert***-butildimetilsilil)oxi)ciclobutancarboxílico (220 mg, 0,95 mmol; preparado como en el Ejemplo 4) y hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (494 mg, 1,30 mmol) en DMF (3 mL) a 21 °C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 21 °C durante 10 minutos antes de agregar 4-bromopiridin-2-amina (150 mg, 0,87 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 21 °C durante 16 h. Se continuó la agitación durante 72 h, y se agregó más ácido cis-3-((***tert***-butildimetilsilil)oxi)ciclobutancarboxílico (79 mg, 0,34 mmol), hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (179 mg, 0,47 mmol) y ***N***-etil-***N***-isopropilpropan-2-amina (0,167 mL, 0,94 mmol). La mezcla se agitó durante otras 24 h, y luego se agregó EtOAc (25 mL) y carbonato ácido de sodio acuoso saturado solución (25 mL). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (2 x 25 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 100%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar cis-***N***-(4-bromopiridin-2-il)-3-((***tert***-butildimetilsilil)oxi)ciclobutancarboxamida (96 mg, 29%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,11 - 1,18 (1H, m), 2,23 - 2,31 (2H, m), 2,54 - 2,58 (2H, m), 4,15 - 4,26 (1H, m), 7,18 (1H, dd),

7,82 (1H, s), 8,06 (1H, dd), 8,49 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 385 (^{79}Br isótopo), 387 (^{81}Br isótopo).

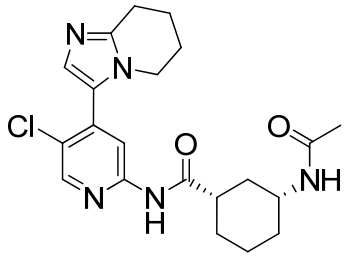
Preparación de cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida



Se agregó precatalizador XPhos de 2da generación (19,40 mg, 0,02 mmol) a una mezcla desgasificada de cis-*N*-(4-bromopiridin-2-il)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutancarboxamida (95 mg, 0,25 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (73,4 mg, 0,30 mmol) y fosfato de potasio (157 mg, 0,74 mmol) en dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) a 21 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó en forma secuencial con carbonato ácido de sodio acuoso saturado (10 mL), agua (10 mL), y cloruro de sodio acuoso saturado (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 30 a 70%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida (60,0 mg, 57,1%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 0,05 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,9 - 2,01 (2H, m), 2,02 - 2,12 (2H, m), 2,25 - 2,33 (2H, m), 2,5 - 2,62 (3H, m), 3,08 (2H, t), 4,21 (3H,

t), 7,09 (1H, dd), 7,76 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,18 (1H, dd), 8,33 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 427.

Ejemplo 7: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

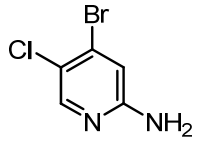


Se suspendió (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-bromo-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,20 g, 0,53 mmol), 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina (47 mg, 0,38 mmol), carbonato de cesio (0,14 g, 0,42 mmol), trietilamina (0,11 mL, 0,76 mmol), trifenilfosfina (0,02 g, 0,06 mmol) y diacetoxipaladio (6,85 mg, 0,0300 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y se selló en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 100°C durante 16 h en un reactor de microondas y luego se enfrió a .temp. amb. La reacción se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX-2. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones puras se evaporaron hasta secar. El producto resultante crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 50 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,069 g, 44%) como una goma

amarilla. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 0,95 - 1,16 (1H, m), 1,19 - 1,39 (3H, m), 1,78 (3H, s), 1,83 - 1,97 (2H, m), 2,55 - 2,68 (1H, m), 2,84 (2H, s), 3,18 (2H, dd), 3,31 (3H, s), 3,57 (1H, dt), 3,83 (2H, s), 4,08 (1H, q), 7,13 (1H, s), 7,75 (1H, d), 8,16 (1H, s), 8,47 (1H, s), 10,70 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 417 (pico secundario de isótopo ^{13}C, ^{35}Cl).

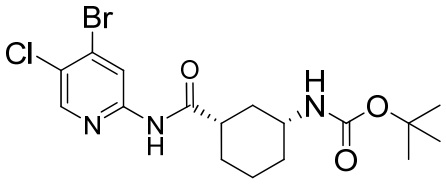
Los procedimientos para preparar el material de partida (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-bromo-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de 4-bromo-3-cloropiridin-2-amina



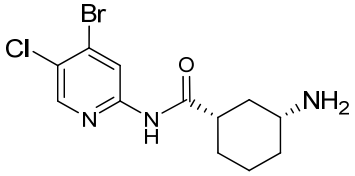
Se agregó *N*-cloro-succinimida (3,70 g, 27,7 mmol) disuelta en DMF (20 mL) por goteo a 4-bromopiridin-2-amina (4,40 g, 25,4 mmol) en DMF (50 mL) a -78 °C durante un periodo de 30 minutos bajo nitrógeno. La suspensión resultante luego de dejó calentar a temperatura ambiente Luego de agitar bajo estas condiciones durante 24 h, la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (50 mL) y se lavó en forma secuencial con NaOH acuoso 1 M (2 x 50 mL), agua (50 mL), y cloruro de sodio acuoso saturado (25 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en DCM 0 a 25%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar 4-bromo-5-cloropiridin-2-amina (2,30 g, 43,7%) como un sólido color crema. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 6,35 (2H, s), 6,82 (1H, s), 8,01 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 209 (isótopos ^{35}Cl ^{81}Br y ^{37}Cl ^{79}Br).

Preparación de ((1R,3S)-3-((4-bromo-5-cloropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Una solución de ácido (1S,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (1,50 g, 6,15 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 2) disuelto en DCM (20 mL) a 0 °C se trató con 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (0,976 mL, 7,38 mmol). La mezcla se agitó a temp. amb. durante 1,5 h antes de agregar 4-bromo-5-cloropiridin-2-amina (1,02 g, 4,92 mmol) y piridina (0,594 mL, 7,38 mmol) en forma secuencial. La solución resultante se agitó a temp. amb. durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 mL), y se lavó en forma secuencial con agua (2 x 25 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (25 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX-2. El producto deseado se eluyó de la columna usando metanol para dar ((1R,3S)-3-((4-bromo-5-cloropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (2,34 g, 110%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,12 (1H, dd), 1,22 - 1,32 (3H, m), 1,38 (9H, s), 1,72 (3H, dd), 1,83 - 1,94 (2H, m), 2,11 (1H, dt), 8,48 (1H, s), 8,50 (1H, s), 10,77 (1H, s), un protón no observado. *m/z*: ES- [M-H]- 430.

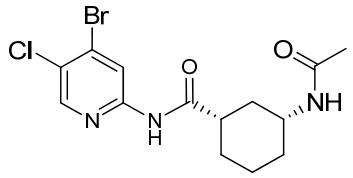
Preparación de diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-bromo-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó HCl en dioxano (4 M; 5,89 mL, 23,6 mmol) a

((1R,3S)-3-((4-bromo-5-cloropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,20 g, 2,77 mmol) en MeOH (7,01 mL) bajo aire. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó para dar diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-bromo-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida como un sólido blanco. Éste se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 332 (isótopo ^{35}Cl ^{79}Br), 334 (isótopos ^{35}Cl ^{81}Br y ^{37}Cl ^{79}Br).

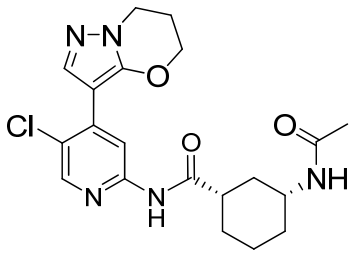
Preparación de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-bromo-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó anhídrido acético (0,259 mL, 2,74 mmol) por goteo a (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-bromo-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,760 g, 2,28 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,014 g, 0,11 mmol) y trietilamina (0,987 mL, 7,08 mmol) en DCM (8,44 mL) a temp. amb. bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temp. amb. durante la noche antes de detenerse con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-bromo-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,96 g, 95%) como un sólido blanco. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,23 - 1,41 (4H, m), 1,67 - 1,85 (4H, m), 2,39 (3H, tt), 2,75 - 2,92 (1H, m), 3,53 (1H, dtd), 7,59 - 7,83 (1H, m), 8,50 (2H, dd), 10,80 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 374 (isótopo

^{35}Cl ^{79}Br), 376 (isótopos ^{35}Cl ^{81}Br y ^{37}Cl ^{79}Br).

Ejemplo 8: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

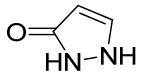


Se agregó (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-bromo-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,100 g, 0,27 mmol; preparada como en el Ejemplo 7) en una porción a una mezcla desgasificada de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (0,067 g, 0,27 mmol), precatalizador X-Phos de 2da generación (0,021 g, 0,03 mmol), fosfato de potasio (0,170 g, 0,80 mmol), 1,4-dioxano (2,270 mL) y agua (0,454 mL) a temp. amb. La mezcla resultante se agitó a temp. amb. durante 16 h y luego se evaporó hasta secar antes de purificarse por cromatografía de intercambio iónico usando un cartucho SCX-2. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida cruda como una goma amarilla. El producto parcialmente puro se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud) usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta secar para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-

il)ciclohexancarboxamida (0,017 g, 16%) como una goma blanca. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,21 - 1,32 (1H, m), 1,4 - 1,53 (3H, m), 1,95 (1H, s), 1,96 (3H, s), 2,06 (1H, d), 2,39 - 2,48 (2H, m), 2,7 - 2,85 (3H, m), 3,74 (1H, dt), 4,34 (2H, t), 4,53 - 4,68 (2H, m), 7,93 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,48 (1H, d), 8,58 (1H, s), 10,62 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 418 (isótopo ^{12}C, ^{35}Cl), 419 (pico secundario de isótopo ^{13}C, ^{35}Cl).

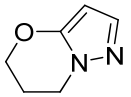
Los procedimientos para preparar el material de partida 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina se describen a continuación:

Preparación de 1,2-dihidropirazol-3-ona



A una solución de prop-2-inoato de metilo (150 g, 1785,7 mmol) en MeOH (1500 mL) se agregó hidrato de hidrazina (89,2 g, 1784,0 mmol) por goteo a 0 °C. La reacción se agitó a temp. amb. durante 30 min. Se agregó cloruro de sodio acuoso saturado (400 mL), y luego el metanol se retiró bajo vacío. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para dar 1,2-dihidropirazol-3-ona (99,5 g, 66%) como un sólido blanco. *m/z*: ES+ [M+H]+ 85.

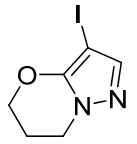
Preparación de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina



A una solución de 1,2-dihidropirazol-3-ona (99,5 g, 1184 mmol) en DMF (4000 mL) se agregó K_2CO_3 (560,0 g, 4057 mmol), y la mezcla se calentó a 130 °C durante 1 h. Luego se agregó 1,3-dibromopropano (143,4 mL, 1421 mmol), y la

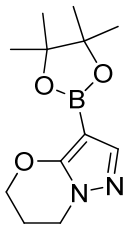
mezcla se agitó a 130 °C durante 2 h y luego se concentró. El residuo resultante se particionó entre DCM (2000 mL) y agua (2000 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 1000 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (83,0 g, 56,8%) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 2,18 - 2,11 (2H, m), 4,13 - 4,05 (2H, m), 4,19 - 4,16 (2H, m), 5,37 - 5,37 (1H, m), 7,21 - 7,20 (1H, m).

Preparación de 3-iodo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina



A una solución de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (83,0 g, 669,3 mmol) en CH_3CN (1500 mL) se agregó *N*-iodosuccinimida (155,0 g, 688,8 mmol). La mezcla se agitó a temp. amb. durante 1 h antes de volcarse lentamente sobre agua agitada enérgicamente (1000 mL). Se agregó tiosulfato de sodio acuoso saturado (500 mL), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 800 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo : EtOAc = 1 : 1) para dar 3-iodo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (105,0 g, 62,2%) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 2,19 - 2,12 (2H, m), 4,10 - 3,98 (2H, m), 4,34 - 4,31 (2H, m), 7,28 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 251.

Preparación de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina

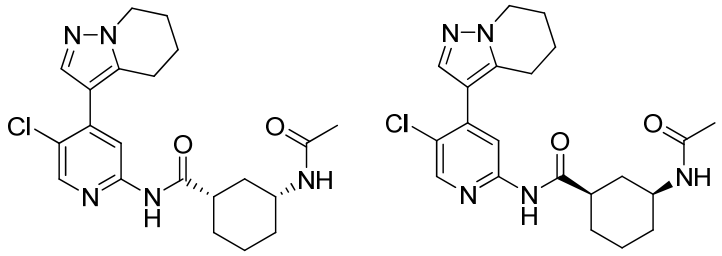


A una solución de 3-iodo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (105 g, 420 mmol) en THF (1000 mL) se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (126 mL, 630 mmol). La mezcla se enfrió a 5 °C. Luego se agregó cloruro de isopropilmagnesio litio (410 mL, 420 mmol), y la mezcla se agitó a 5 °C durante 3 h. La reacción se detuvo mediante la adición de MeOH (500 mL) y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo 50% isocrático, para dar un aceite amarillo pálido. La cristalización desde heptano (100 mL) dio 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (38,6 g, 36,7 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,21 (12H, s), 2,15 - 2,12 (2H, m), 4,06 - 4,03 (2H, m), 4,31 - 4,29 (2H, m), 7,32 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 251.

Ejemplo 9: (1R,3S)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

y

(1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (Ejemplo 2)



Ejemplo 2 Ejemplo 9

Se agregó cloruro de acetilo (0,280 mL, 3,93 mmol) a una solución de cis-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,639 g, 1,71 mmol; relación de enantiómeros desconocida, preparada como en el Ejemplo 2 a partir de 5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-amina y ácido cis-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexancarboxílico, relación de enantiómeros desconocida) en DCM (14,1 mL) y piridina (2,77 mL, 34,2 mmol) a 0 °C. Luego de 30 min la reacción color amarillo claro se volcó sobre DCM y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución metanol en EtOAc 0 a 20%. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida para dar un producto parcialmente puro como un sólido blanco. Este material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18, 5 µm, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), eluyendo con metanol en agua 60 a 80% (que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio a pH 10) como eluyente. Las fracciones con producto se concentraron hasta secar bajo presión reducida para dar cis-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida, relación de enantiómeros desconocida, como un sólido blanco (403 mg).

Este material se transfirió a un balón usando DCM y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco. El sólido se colocó en aproximadamente 10 mL de MeCN y se calentó bajo condiciones de reflujo. La solución se enfrió,

y rápidamente comenzó a formarse un precipitado. Luego de 10 min la mezcla se colocó en el congelador. Luego de 2 h, la mezcla se calentó a temp. amb. y se agitó enérgicamente durante la noche. La mezcla blanca luego se filtró, se lavó con MeCN primero y luego hexano. El precipitado resultante se secó bajo vacío a 60 °C durante 30 min para dar 159 mg de un sólido cristalino (escamas).

El análisis de este sólido por SFC bajo condiciones analíticas (véase condiciones en el Ejemplo 2), determinó 60,5% e.e. (componente mayoritario = Ejemplo 2). Una porción de este material (112 mg) se purificó mediante SFC bajo condiciones preparativas (columna Quiralpak IA, 5 µm, 21,2 mm de diámetro, 250 mm de longitud, 40 °C de temperatura de columna, 100 bar de presión de salida, 75 mL/min de velocidad de flujo), eluyendo con metanol 40% que contenía 0,1% de dimetiletilamina en CO_2, para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (70 mg, 67%, Ejemplo 2) como un sólido espumoso blanco y (1R,3S)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (13,2 mg, 11,8%, Ejemplo 9) como un sólido espumoso blanco.

(1R,3S)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida:

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0,99 - 1,17 (1H, m), 1,19 - 1,37 (3H, m), 1,70 - 1,90 (9H, m), 1,96 - 2,08 (2H, m), 2,54 - 2,68 (1H, m), 2,80 (2H, t), 3,46 - 3,68 (1H, m), 4,14 (2H, t), 7,73 (1H, d), 7,76 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,38 (1H, s), 10,57 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 416.

Condiciones de SFC analítica:

Columna: columna Quiralpak IA,

Dimensiones de columna: 5 µm, 4,6 mm de diámetro, 100

mm de longitud,

Temperatura de columna: 40 °C

Fase móvil A: CO_2 (100%)

Fase móvil B: Metanol que contenía 0,1% de dimetiletilamina

Gradiente: Fase móvil B isocrática 40%

Presión de salida: 100 bar

Velocidad de flujo: 5 mL/min a lo largo de 5 min

Tiempo de retención: 2,42 min

e.e. >98%

Rotación óptica:

Concentración: 0,1 g/dL

Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 25 °C

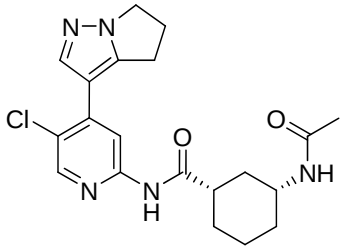
Longitud del recorrido: 10 cm

Volumen de la celda: 1 mL

Solvente: DCM

[□] = -57,1

Ejemplo 10: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

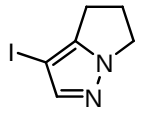


Se trató (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,093 g, 0,26 mmol) en DCM (2 mL) con trietilamina (0,079 mL, 0,57 mmol) seguida por anhídrido acético (0,029 mL, 0,31 mmol). La mezcla de

reacción se agitó a temp. amb. durante 0,5 h y luego se lavó con agua. La fase orgánica se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH en DCM 0 a 10%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,075 g, 72%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,09 - 1,22 (1H, m), 1,38 - 1,58 (2H, m), 1,88 - 2,03 (6H, m), 2,26 (1H, d), 2,43 - 2,56 (1H, m), 2,69 (2H, p), 3,14 - 3,21 (2H, m), 3,49 (1H, s), 3,87 (1H, dtt), 4,21 (2H, t), 5,59 (1H, d), 8,14 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,43 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 402.

Los procedimientos para preparar el material de partida (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

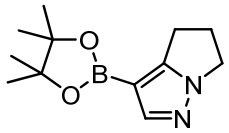
Preparación de 3-iodo-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol



Se trató ácido 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-carboxílico (0,75 g, 4,93 mmol) disuelto en DMF (4 mL) con ***N***-iodosuccinimida (1,331 g, 5,92 mmol) y bicarbonato de sodio (0,497 g, 5,92 mmol) a temp. amb. La mezcla se agitó a temp. amb. durante 15 h. La reacción se agitó a 60 °C durante otras 16 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (2 x 50 mL). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 70%. Las

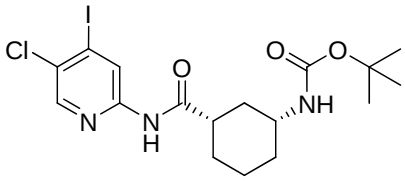
fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar 3-iodo-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,88 g, 76%) como un sólido beige. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 2,53 - 2,6 (2H, m), 2,69 - 2,79 (2H, m), 4,04 - 4,19 (2H, m), 7,46 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 235.

Preparación de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol



Se disolvió 3-iodo-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,800 g, 3,42 mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,954 g, 5,13 mmol) en THF (8 mL) a 4 °C y luego se trató por goteo con complejo cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio en THF (1,3 M; 2,63 mL, 3,42 mmol). La mezcla se agitó a 4 °C durante 2 h y luego se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 70%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,67 g, 84%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,29 (12H, s), 2,60 (2H, p), 2,91 - 3,02 (2H, m), 4,05 - 4,19 (2H, m), 7,77 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 235.

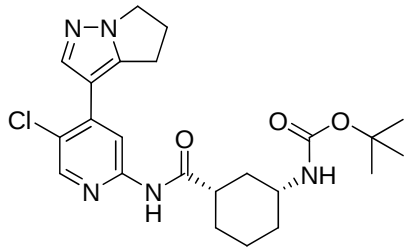
Preparación de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se agregó 1-cloro-*N,N*,2-trimetilpropenilamina (1,149 mL, 8,68 mmol) a una solución agitada de ácido (1S,3R)-3-

((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (1,41 g, 5,79 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 2) en DCM (25 mL) enfriado en un baño de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó 5-cloro-4-iodopiridin-2-amina (1,47 g, 5,79 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 2) y piridina (0,702 mL, 8,68 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se detuvo mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 75 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El sólido amarillo pálido resultante se suspendió con Et_2O (10 mL) y se filtró para dar ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,79 g, 3,73 mmol, 64,4 %) como un sólido color crema. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,04 - 1,18 (1H, m), 1,24 - 1,41 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,92 (2H, dq), 2,00 (1H, d), 2,28 (1H, d), 2,31 - 2,41 (1H, m), 3,27 - 3,62 (2H, m), 4,44 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,81 (1H, s). ***m/z***: ES- [M-H]- 478.

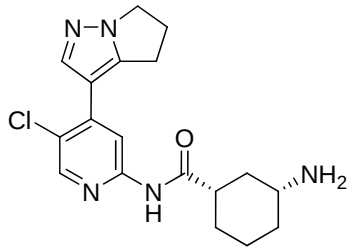
Preparación de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se disolvió 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,14 g, 0,58 mmol), ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,18 g,

0,38 mmol), precatalizador X-Phos de 2da generación (0,03 g, 0,04 mmol) y fosfato de potasio dibásico (0,200 g, 1,15 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (0,8 mL) a 21 °C. La mezcla se agitó a 21 °C durante 18 h. La mezcla luego se calentó a 40 °C durante 17 h, luego a 50 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y luego se lavó con agua (10 mL). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida, y el producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 70%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,119 g, 67,5%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,04 - 1,17 (1H, m), 1,34 - 1,41 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,89 - 2,03 (4H, m), 2,29 (1H, d), 2,33 - 2,44 (1H, m), 2,69 (2H, p), 3,14 - 3,21 (2H, m), 3,45 - 3,59 (1H, m), 4,17 - 4,24 (2H, m), 4,44 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,33 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 460.

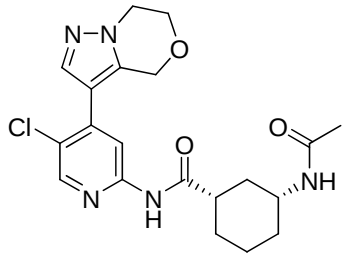
Preparación de diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



A una solución de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,12 g, 0,26 mmol) disuelto en DCM (3 mL) se agregó HCl (4 M en dioxano; 1,294 mL, 5,17 mmol). La mezcla se agitó a temp. amb. durante 30 minutos antes de concentrarse bajo presión

reducida. El producto resultante crudo se usó directamente en el siguiente paso. *m/z*: ES+ [M+H]+ 360.

Ejemplo 11: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

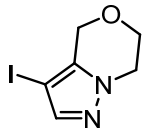


A una mezcla de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,072 g, 0,15 mmol) suspendido en DCM (3 mL) a temp. amb. se agregó HCl (4 M en dioxano; 0,756 mL, 3,03 mmol). La mezcla se tornó una solución que se agitó a temp. amb. durante 30 minutos. La reacción se concentró bajo presión reducida para dar diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida crudo como un sólido. El producto crudo se disolvió en DCM (2 mL), y la solución resultante se trató en forma secuencial con trietilamina (0,047 mL, 0,33 mmol) y anhídrido acético (0,017 mL, 0,18 mmol) a temp. amb. La mezcla de reacción se agitó a temp. amb. durante 30 minutos y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 50 a 100%, luego MeOH en DCM 0 a 10 %. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,056 g, 88%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,08 (1H,

d), 1,29 (4H, q), 1,78 (1H, s), 1,91 (3H, s), 2,61 (2H, s), 3,57 (1H, dt), 4,08 - 4,27 (4H, m), 4,89 (2H, s), 7,74 (1H, d), 7,88 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,59 (1H, s), 11,90 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 418.

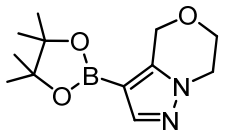
Los procedimientos para preparar el material de partida ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de tert-butilo se describen a continuación:

Preparación de 3-iodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina



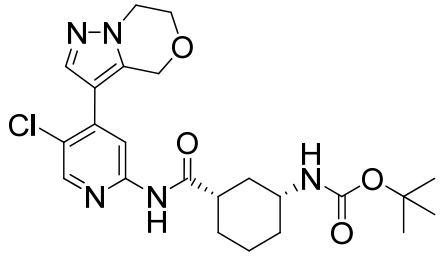
Se trató ácido 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina-3-carboxílico (0,750 g, 4,46 mmol) disuelto en DMF (4 mL) con *N*-iodosuccinimida (1,204 g, 5,35 mmol) y bicarbonato de sodio (0,450 g, 5,35 mmol) a temp. amb. La mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h y luego se enfrió a temp. amb. Después de 60 h la mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (70 mL) y se lavó con agua (2 x 70 mL). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida, y el producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 70%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar 3-iodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina (0,90 g, 81%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 3,98 - 4,06 (2H, m), 4,07 - 4,15 (2H, m), 4,65 (2H, s), 7,53 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 251.

Preparación de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina



Se disolvió 3-iodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina (0,850 g, 3,40 mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,949 g, 5,10 mmol) en THF (8 mL) a 4 °C. La solución resultante se trató por goteo con complejo cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio en THF (1,3 M; 2,61 mL, 3,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 4 °C durante 5 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 70%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina (0,80 g, 95%) como una goma incolora. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,29 (12H, s), 4,08 (2H, dd), 4,17 - 4,23 (2H, m), 4,96 (2H, s), 7,74 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 251.

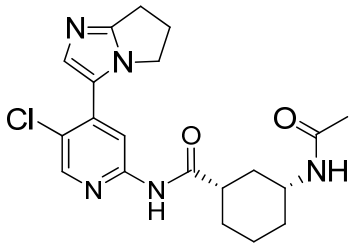
Preparación de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se disolvió 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina (0,094 g, 0,38 mmol), ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,120 g, 0,25 mmol; preparado como en el Ejemplo 10), precatalizador X-Phos de 2da generación (0,020 g, 0,03 mmol) y fosfato de

potasio dibásico (0,131 g, 0,75 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (0,800 mL) a 50 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h y luego se diluyó con EtOAc (30 mL). La mezcla resultante se lavó con agua (10 mL), y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 70%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,081 g, 68%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,22 - 1,35 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,75 (3H, s), 1,90 (1H, d), 2,54 - 2,63 (1H, m), 4,12 - 4,26 (4H, m), 4,90 (2H, s), 5,75 (1H, s), 6,76 (1H, d), 7,89 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,58 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 476.

Ejemplo 12: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

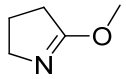


Se suspendió (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (130 mg, 0,31 mmol), clorhidrato de ácido (6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)borónico (145 mg, 0,77 mmol), hidróxido de bario (211 mg, 1,23 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (22 mg, 0,030 mmol) en dioxano (2 mL) y agua (0,4 mL) y se selló en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 75 °C en un reactor de microondas y se mantuvo bajo estas condiciones durante 2 h antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se filtró con un lavado con metanol, y el material filtrado luego se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5 µm, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta secar para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (21,3 mg, 17,2%) como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,09 (1H, d), 1,30 (3H, q), 1,78 (5H, s), 1,91 (1H, d), 2,57 - 2,73 (4H, m), 2,85 (2H, t), 3,58 (1H, dd), 4,16 (2H, t), 7,55 (1H, s), 7,75 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,42 (1H, s), 10,67 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 402.

Los procedimientos para preparar los materiales de partida (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida y clorhidrato de ácido (6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)borónico se describen a continuación:

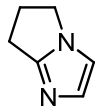
Preparación de 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol



Se agitó pPirrolidin-2-ona (85 g, 1000 mmol) y Me_2SO_4 (126 g, 1000 mmol) a temp. amb. durante 30 minutos, y luego la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla se volcó lentamente sobre una solución de trietilamina (140 mL) en DCM a 0 °C y se agitó bajo estas condiciones durante 15 min. Se agregó agua, y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida a temp. amb. para dar 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación

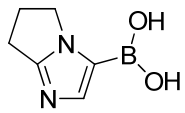
adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 2,03 - 1,95 (2H, m), 2,43 - 2,39 (2H, m), 3,64 - 3,60 (2H, m), 3,76 (3H, s).

Preparación de 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol



A una solución de 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (crudo) en DCM (200 mL) se agregó MeOH (800 mL) y dimetilacetal de aminoacetaldehído (105 g, 1000 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h antes de concentrarse bajo presión reducida para dar *N*-(2,2-dimetoxietil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina (82 g, 48%). El producto crudo se disolvió en ácido fórmico (400 mL) y se agitó a reflujo durante 17 h antes de concentrarse bajo presión reducida para dar 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol (46 g, 90%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 2,51 - 2,44 (2H, m), 2,69 - 2,65 (2H, m), 3,91 - 3,88 (2H, m), 6,84 (1H, s), 7,02 (1H, s).

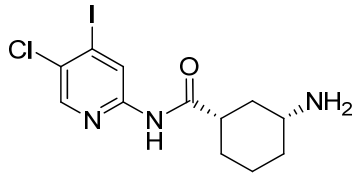
Preparación de clorhidrato de ácido (6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)borónico



A una solución agitada de 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol (60 g, 560 mmol) en THF anhidro (700 mL) a -78 °C se agregó *n*-BuLi (250 mL, 625 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura. Se agregó borato de triisopropilo (115 g, 610 mmol) a -78 °C, y luego la mezcla se dejó calentar a temp. amb. durante la noche. La reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó HCl acuoso (1M; 1000 mL). La reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano. El pH de la fase acuosa restante se ajustó a 2 por adición cuidadosa de HCl concentrado, y el precipitado se recogió y se secó para dar

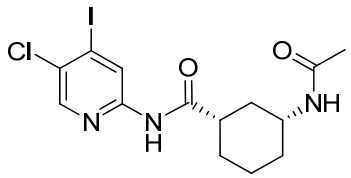
clorhidrato de ácido (6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)borónico (42 g, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 2,64 - 2,49 (2H, m), 3,08 (2H, t), 4,19 (2H, t), 7,92 (1H, s), 8,84 (2H, s), 14,34 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 153.

Preparación de 3-amino-*N*-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se suspendió (3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1 g, 2,08 mmol; preparado como en el Ejemplo 10) en DCM (15 mL) a temperatura ambiente. Se agregó HCl (4M) en dioxano (2,61 mL, 10,42 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se cargó sobre una columna SCX de 50 g y se eluyó en forma secuencial con DCM, MeOH, y NH_3 en MeOH 1%. Las fracciones básicas se concentraron bajo presión reducida para dar 3-amino-*N*-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida como un sólido amorfo incoloro (782 mg, 99%). *m/z*: ES+ [M+H]+ 380.

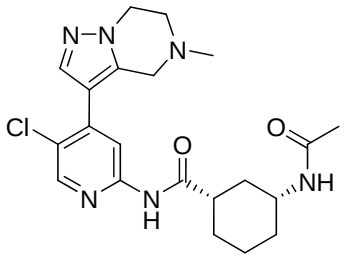
Preparación de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó anhídrido acético (0,214 mL, 2,27 mmol) a una solución agitada de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (782 mg, 2,06 mmol) y trietilamina (0,632 mL, 4,53 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó

durante 5 días antes de filtrarse y se lavó con DCM para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (480 mg, 55%) como un sólido incoloro. Los líquidos se concentraron y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 20 a 60%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar más (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (193 mg, 22%) como un sólido cristalino incoloro (rendimiento combinado: 77%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,01 - 1,17 (1H, m), 1,18 - 1,39 (3H, m), 1,68 - 1,84 (2H, m), 1,78 (3H, s), 1,89 (1H, m), 2,51 (2H, m), 3,48 - 3,65 (1H, m), 7,74 (1H, d), 8,38 (1H, s), 8,71 (1H, s), 10,66 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 422.

Ejemplo 13: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

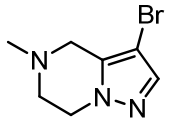


A una solución de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de ***tert***-butilo (0,042 g, 0,090 mmol) disuelto en DCM (2 mL) se agregó HCl (4 M en dioxano; 0,429 mL, 1,72 mmol). La mezcla se agitó a temp. amb. durante 2 h antes de concentrarse bajo presión reducida para dar un sólido crudo (33 mg). Este sólido se disolvió en DCM (2 mL) y trietilamina (0,026 mL, 0,19 mmol). Luego se agregó anhídrido acético (9,6 µL, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a temp. amb. durante 30 min y luego se

concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en (MeOH en DCM 10%) 0 a 100%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,027 g, 74%) como una película seca incolora. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,09 - 1,24 (1H, m), 1,41 - 1,56 (3H, m), 1,87 - 2,04 (6H, m), 2,25 (1H, d), 2,51 (4H, s), 2,9 - 2,98 (2H, m), 3,73 (2H, s), 3,87 (1H, dtd), 4,26 (2H, t), 5,60 (1H, d), 7,84 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,30 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 431.

Los procedimientos para preparar el material de partida ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo se describen a continuación:

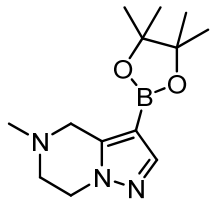
Preparación de 3-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



Se agregó HCl (4 M en dioxano; 3,31 mL, 13,24 mmol) en una porción a 3-bromo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,400 g, 1,32 mmol) en DCM (6 mL) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 60 minutos. Se formó un sólido blanco. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se disolvió nuevamente en ácido fórmico (12,7 mL, 331 mmol) y se trató con formaldehído (0,64 mL, 8,6 mmol). Esta nueva mezcla se calentó a 100 °C durante 8 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (25 mL) y luego se lavó con carbonato

ácido de sodio acuoso saturado (2 x 25 mL); las fases acuosas combinadas luego se extrajeron con EtOAc (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida, y el residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 100%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar 3-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (0,185 g, 64,7%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 2,45 (3H, s), 2,75 - 2,85 (2H, m), 3,48 (2H, s), 4,05 - 4,15 (2H, m), 7,35 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 218 (^{81}Br isótopo).

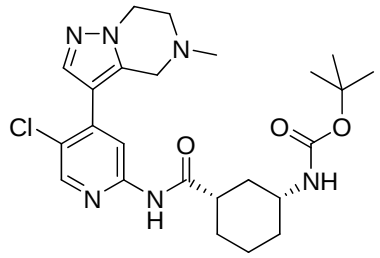
Preparación de 5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



Se suspendió 3-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (0,185 g, 0,860 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,435 g, 1,71 mmol), acetato de potasio (0,294 g, 3,00 mmol) y $Pd(P(Cy)_3)_2Cl_2$ (0,063 g, 0,090 mmol) en DMA (3 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante 5 h, luego a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temp. amb. y luego se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). Los materiales orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución DCM en heptano 0 a 100% seguido por MeOH en DCM 0 a 10%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar 5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-

a]pirazina (0,20 g, 89%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,29 (12H, s), 2,52 (3H, s), 2,88 - 2,92 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,22 (2H, t), 7,72 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 264.

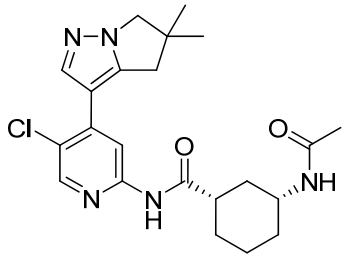
Preparación de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se disolvió ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de ***tert***-butilo (0,200 g, 0,42 mmol; preparado como en el Ejemplo 10), 5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (0,197 g, 0,750 mmol), precatalizador X-Phos de 2da generación (0,033 g, 0,040 mmol) y fosfato de potasio dibásico (0,218 g, 1,25 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (0,800 mL) a 45 °C. La mezcla se agitó a 45 °C durante 18 h. Se agregó más precatalizador X-Phos de 2da generación (0,033 g, 0,04 mmol), y la temperatura se elevó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se pasó a través de una columna SCX-2. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 100%, luego MeOH en DCM 0 a 10%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)piridin-2-

il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0,054 g, 27%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,04 - 1,19 (1H, m), 1,44 (12H, s), 1,87 - 2,02 (3H, m), 2,29 (1H, d), 2,33 - 2,46 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,95 - 3 (2H, m), 3,50 (1H, s), 3,76 (2H, s), 4,28 (2H, t), 4,52 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,12 (2H, s), 8,26 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 489.

Ejemplo 14: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



A una solución agitada de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (111 mg, 0,290 mmol), trietilamina (0,084 mL, 0,60 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (1,748 mg, 0,01 mmol) en DCM (10 mL) se agregó anhídrido acético (0,032 mL, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temp. amb. durante 4 h y luego se purificó por cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX-2. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones que contenían producto se concentraron bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 100%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (86 mg, 70%) como un sólido blanco (Forma A). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,09 (1H, d),

1,28 (9H, s), 1,78 (6H, s), 1,90 (1H, d), 2,62 (1H, s), 2,89 (2H, s), 3,57 (1H, dt), 3,95 (2H, s), 7,73 (1H, d), 7,99 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,33 - 8,36 (1H, m), 10,53 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

Rotación óptica

Concentración: 0,1 g/dL

Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 20 °C

Longitud del recorrido: 10 cm

Volumen de la celda: 1 mL

Solvente: DMSO

[□] = +66,4

Método 1: El material del título (10 mg) se disolvió en 1 mL de acetonitrilo y la solución traslúcida se evaporó lentamente a temp. amb. a lo largo de 3 días. El sólido resultante resultó ser el Ejemplo 14 en la Forma cristalina A.

Método 2: El material del título (10 mg) se agregó a 0,1 mL de acetonitrilo y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se secó al aire a lo largo de 3 días. El sólido resultante resultó ser el Ejemplo 14 en la Forma cristalina A.

Los cristales de las Forma A se analizaron por XRPD y los resultados se tabulan a continuación y se muestran en la Figura 1. El patrón XRPD del sólido confirma que el sólido contenía exclusivamente la Forma A que mostró un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 5,9, 7,0, 9,4, 10,5, 11,5, 11,7, 17,6, 18,0, 20,2 y 21,0°.

Picos principales del Ejemplo 14 Forma A

Pic	2θ	Intensi

o		dad %
1	5,9	83,1 (vs)
2	7,0	100,0 (vs)
3	9,4	69,8 (vs)
4	10,5	71,7 (vs)
5	11,5	59,6 (vs)
6	11,7	59,4 (vs)
7	17,6	53,7 (vs)
8	18,0	61,0 (vs)
9	20,2	77,3 (vs)
10	21,0	88,7 (vs)

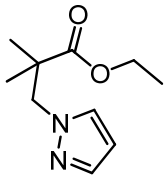
Los cristales (Forma A) obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 14 se analizaron por técnicas térmicas. El análisis DSC indicó que la Forma A funde con un punto de inicio a 191° y un pico a 193°. El análisis TGA indicó que la Forma A exhibe una pérdida de masa de aproximadamente 1,6% al calentarse desde 22 a 200 °C. Un termograma DSC/TGA representativo se muestra en la Figura 2.

Un procedimiento alternativo para preparar el Ejemplo 14 se describe en el Ejemplo 85.

Los procedimientos para preparar el material de

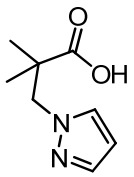
partida (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de 2,2-dimetil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoato de etilo



Se agitó 1H-pirazol (20 g, 293,78 mmol), 3-bromo-2,2-dimetilpropanoato de etilo (61,4 g, 293,78 mmol) y carbonato de cesio (144 g, 440,68 mmol) en DMA (200 mL) a 80 °C durante 16 h. La mezcla luego se volcó sobre agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida para dar un aceite incoloro. Este aceite se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en heptano 10 a 40%). Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida para dar 2,2-dimetil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoato de etilo (46,0 g, 80,0%), como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 0,97 (6H, s), 1,02 (3H, t), 3,93 (2H, q), 4,10 (2H, s), 6,00 (1H, t), 7,16 (1H, d), 7,26 (1H, d). *m/z*: (ES+) [M+H]+ = 197.

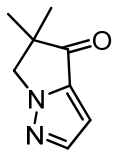
Preparación de ácido 2,2-dimetil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico



Se agregó hidróxido de sodio acuoso (5 M; 94 mL, 46 mmol) en porciones a una solución agitada de 2,2-dimetil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoato de etilo (46 g, 234 mmol)

disuelto en metanol (250 mL) a temp. amb. La mezcla sufrió una reacción exotérmica hasta 37 °C durante la adición. La solución resultante se agitó bajo estas condiciones durante 30 minutos y luego se enfrió a temp. amb. antes de concentrarse bajo presión reducida hasta 1/3 del volumen. Esta nueva solución se acidificó hasta ~pH 3 con HCl concentrado. Se separó un aceite incoloro de la mezcla. El recipiente se agitó en un baño de hielo y cristalizó un sólido incoloro. La mezcla se dejó en reposo durante la noche a temp. amb., y el sólido se aisló mediante filtración y se secó bajo presión reducida para dar ácido 2,2-dimetil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (30,0 g, 76 %) como un sólido cristalino incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,05 (6H, s), 4,23 (2H, s), 6,21 (1H, t), 7,35 - 7,44 (1H, m), 7,54 - 7,67 (1H, m), 12,41 (1H, s ancho). *m/z*: (ES+) [M+H]+ = 169.

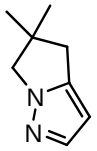
Preparación de 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-4-ona



Se agregó *n*-BuLi en hexano (9,03 mL, 24,38 mmol) por goteo a ácido 2,2-dimetil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (2 g, 11,89 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (40 mL) a -78°C durante un periodo de 20 minutos bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a -78 °C durante 15 minutos, y luego la reacción se agitó a aproximadamente -45°C durante 1 h, luego se dejó calentar hasta 15 °C antes de detener la reacción lentamente con cloruro de amonio saturado helado (100 ml). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y la fase en cloruro de amonio se separó y se extrajo una vez más con EtOAc (50 ml). Las fases

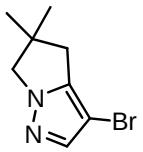
orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-4-ona (0,970 g, 54,3 %) como un aceite amarillo pálido que cristalizó al dejarse en reposo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,29 (6H, s), 4,36 (2H, s), 6,77 (1H, d), 7,89 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 151.

Preparación de 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol



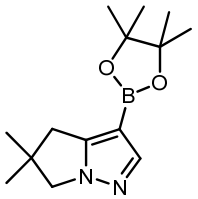
Se agregó hidrato de hidrazina (4,13 mL, 85,23 mmol) a una solución agitada de 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-4-ona (2,56 g, 17,1 mmol) disuelta en 2,2'-oxidietanol (48,5 mL, 511 mmol). La solución resultante se agitó a 180 °C durante 1 h. Se agregó hidróxido de potasio (3,35 mL, 59,7 mmol) cuidadosamente a la mezcla y la suspensión resultante se agitó a 150 °C durante 2 h. Luego de enfriar a temp. amb., la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), y el pH se ajustó a 4,5 con HCl acuoso diluido (2N). Después de la extracción con Et_2O (5 x 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL) y luego cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,922 g, 39,7%) como un aceite amarillo traslúcido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,21 (6H, s), 2,61 (2H, s), 3,80 (2H, s), 5,82 - 5,93 (1H, m), 7,41 (1H, d).

Preparación de 3-bromo-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol



Se agregó *N*-bromosuccinimida (1166 mg, 6,55 mmol) a una solución agitada de 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (892 mg, 6,55 mmol) disuelto en DCM (10 mL) a 23 °C. La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 16 h antes de eluirse con DCM (20 mL) y se lavó en forma secuencial con agua (2 x 20 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar 3-bromo-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (1394 mg, 99%) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,23 (6H, s), 2,58 (2H, s), 3,83 (2H, s), 7,35 (1H, s).

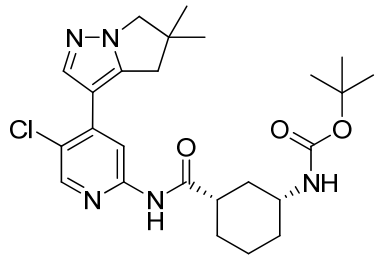
Preparación de 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol



Se agregó $Pd(P(Cy)_3)_2Cl_2$ (0,247 g, 0,33 mmol) a 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,70 g, 6,69 mmol), 3-bromo-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,720 g, 3,35 mmol) y acetato de potasio (1,150 g, 11,72 mmol) en DMA (7 mL). La suspensión resultante se desgasificó y se agitó a 85 °C durante 5 h. Luego se agregó aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio DCM (0,273 g, 0,33 mmol) a la mezcla de reacción, y se continuó la agitación bajo estas condiciones durante 18 h antes de enfriar la

mezcla de reacción a temp. amb. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó en forma secuencial con agua (2 x 15 mL), y cloruro de sodio acuoso saturado (15 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 50%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,458 g, 52,2%) como un sólido color crema. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,24 (6H, s), 1,27 (12H, s), 2,79 (2H, s), 3,87 (2H, s), 7,76 (1H, s).

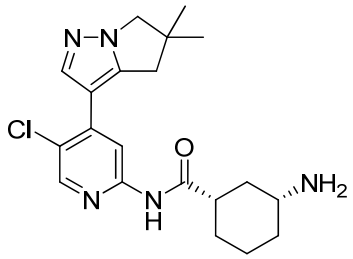
Preparación de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se disolvió 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (433 mg, 0,83 mmol), ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (360 mg, 0,75 mmol; preparado como en el Ejemplo 10), precatalizador X-Phos de 2da generación (59,0 mg, 0,08 mmol) y fosfato de potasio dibásico (392 mg, 2,25 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (0,8 mL) y se agitó a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temp. amb. y luego se purificó por cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX-2. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones puras se concentraron bajo

presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 100%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (188 mg, 51,3%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 23 °C) 1,25 (12H, d), 1,37 (7H, s), 1,74 (3H, s), 1,87 (1H, d), 2,52 - 2,62 (1H, m), 2,88 (2H, s), 3,18 - 3,29 (1H, m), 3,93 (2H, s), 6,80 (1H, d), 7,99 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,32 - 8,35 (1H, m), 10,56 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 488.

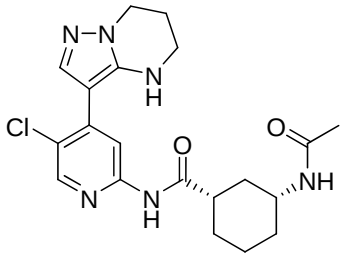
Preparación de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se disolvió ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (186 mg, 0,380 mmol) en HCl en dioxano (4 M; 0,810 mL, 3,24 mmol) y MeOH (5 mL) y se agitó a temp. amb. durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX-2. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (114 mg, 77%) como un sólido

blanco que se usó directamente en el siguiente paso. *m/z*: ES+ [M+H]+ 388.

Ejemplo 15: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

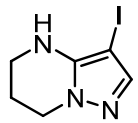


Se agregó anhídrido acético (0,021 mL, 0,22 mmol) por goteo a (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,066 g, 0,18 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1,141 mg, 9,34 µmol) y trietilamina (0,081 mL, 0,58 mmol) en DCM (1 mL) a temp. amb. bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temp. amb. durante 2 h antes de detenerse con NH_4Cl acuoso saturado (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El sólido blanco resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 100%. Las fracciones se evaporaron hasta secar para dar un producto parcialmente puro que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5 µm, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud) usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta secar para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-

il)ciclohexancarboxamida (9,80 mg, 12,6%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,13 (1H, dd), 1,31 - 1,52 (4H, m), 1,87 - 1,95 (2H, m), 1,96 (4H, s), 2,20 (3H, dd), 2,39 - 2,5 (1H, m), 3,39 - 3,45 (2H, m), 4,16 (2H, t), 4,81 (1H, s), 5,49 (1H, d), 7,79 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,30 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 417.

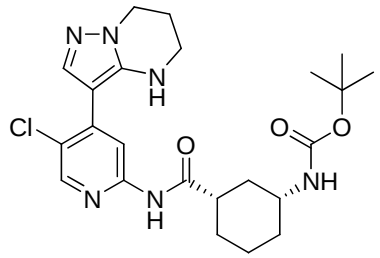
Los procedimientos para preparar el material de partida (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de 3-iodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina



Se agregó ***N***-iodosuccinimida (0,581 g, 2,58 mmol) a 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,265 g, 2,15 mmol) en acetonitrilo (5 mL) a temp. amb. bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temp. amb. durante 1 h antes de agregar agua (20 mL). La agitación se continuó durante 1,5 h, y luego la mezcla de reacción se extrajo con MTBE (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron en forma secuencial con NaOH acuoso 2 M (20 mL), solución de $Na_2S_2O_3$ (20 mL, 10% p/v), y cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL) antes de secarse sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 100%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar 3-iodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,155 g, 28,9%) como un sólido cristalino blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 2,16 (2H, q), 3,32 - 3,44 (2H, m), 3,98 (1H, s), 4,12 (2H, t), 7,24 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 250.

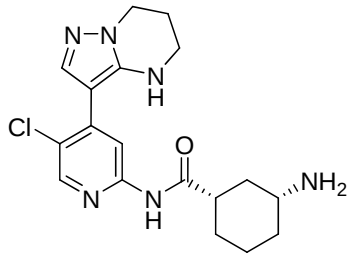
Preparación de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se disolvió 3-iodo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,150 g, 0,600 mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,184 mL, 0,9 mmol) en THF (4 mL) a 4 °C. Luego se agregó complejo cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio en THF (1,3 M; 2,78 mL, 3,61 mmol) por goteo. La mezcla resultante se agitó a 4 °C durante 16 h, luego se agregó más complejo cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio en THF (1,3 M; 2,78 mL, 3,61 mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,184 mL, 0,90 mmol). La reacción se agitó bajo estas condiciones durante 1 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió nuevamente en EtOAc (20 mL) y se lavó en forma secuencial con NH_4Cl acuoso saturado (25 mL), agua (20 mL), y cloruro de sodio saturado (20 mL). Las fases acuosas combinadas se lavaron con DCM (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina cruda que se agregó a ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,160 g, 0,33 mmol; preparado como en el Ejemplo 10), precatalizador X-Phos de 2da generación (0,026 g, 0,03 mmol) y fosfato de potasio tribásico (0,175 g, 1,00 mmol)

disuelto en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (0,8 mL) a 50 °C. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h y luego a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió nuevamente en DCM (20 mL) y se lavó con agua (20 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 30%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,082 g, 52%) como una goma amarilla. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,44 (12H, s), 1,82 - 2,46 (8H, m), 3,27 - 3,36 (3H, m), 4,12 (3H, t), 5,33 (1H, d), 7,80 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,20 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 475.

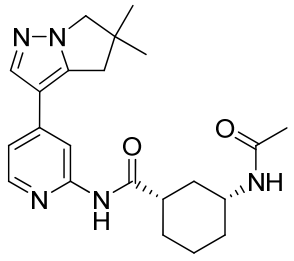
Preparación de triclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se disolvió ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,086 g, 0,18 mmol) y HCl en dioxano (4 M; 0,362 mL, 1,45 mmol) en metanol (2 mL) a temp. amb. bajo aire. La solución resultante se agitó a temp. amb. durante 3 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El material resultante

(66 mg) se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 375.

Ejemplo 16: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

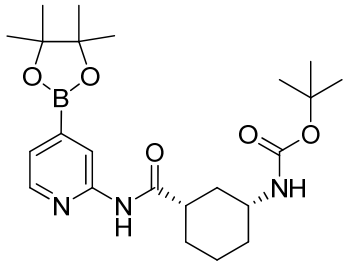


A una solución agitada de (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (65 mg, 0,18 mmol), trietilamina (0,054 mL, 0,39 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (1,123 mg, 9,19 µmol) en DCM (5 mL) se agregó anhídrido acético (0,021 mL, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temp. amb. durante 1 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX-2. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones se evaporaron para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (60,0 mg, 82,0 %) como un aceite incoloro que se cristalizó desde una mezcla de éter/heptano para dar un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,10 (1H, t), 1,29 (9H, s), 1,79 (6H, s), 1,85 - 1,94 (1H, m), 2,57 - 2,66 (1H, m), 2,93 (2H, s), 3,58 (1H, dt), 3,90 (2H, s), 7,21 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,18 - 8,24 (2H, m), 10,32 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 396.

Los procedimientos para preparar el material de partida (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-

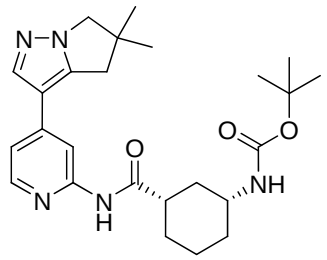
il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de ((1R,3S)-3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



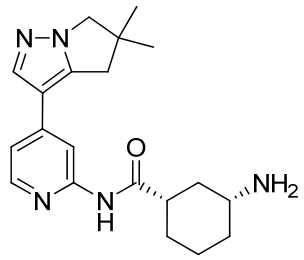
Se cargó ((1R,3S)-3-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,50 g, 3,77 mmol; preparado como en el Ejemplo 3), acetato de potasio (1,11 g, 11,3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,44 g, 5,65 mmol), y $PdCl_2$(dppf) (0,276 g, 0,380 mmol) en un recipiente. Se agregó 1,4-dioxano (30 mL), y la mezcla se calentó a 90 °C bajo nitrógeno durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar, y los sólidos se eliminaron mediante filtración. Se agregó acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo, ((1R,3S)-3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (2,76 g), como un aceite color marrón oscuro. Este aceite se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 446.

Preparación de ((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



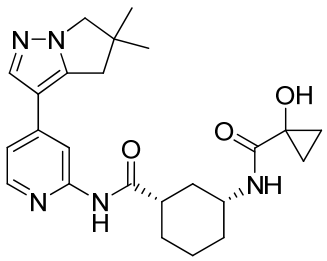
Se agregó dicloro[1,1'-bis(di-*t*-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (45,5 mg, 0,07 mmol) a una solución desgasificada de ((1R,3S)-3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (518 mg, 0,70 mmol), 3-bromo-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (150 mg, 0,70 mmol; preparado como en el Ejemplo 14) y fosfato de potasio tribásico (444 mg, 2,09 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 18 h y luego se purificó por cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX-2. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar un producto crudo como un aceite marrón. Este aceite se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 100%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar ((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 31,6%) como un sólido blanco. *m/z*: ES+ [M+H]+ 454.

Preparación de (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se disolvió ((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (93 mg, 0,21 mmol) en HCl en dioxano (4 M; 0,436 mL, 1,74 mmol) y MeOH (5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temp. amb. durante 18 h. La mezcla de reacción luego se purificó por cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX-2. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones se concentraron bajo presión reducida. El producto resultante crudo se purificó adicionalmente por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución (amoníaco en metanol 7N) en DCM 0 a 10%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (68,0 mg, 94 %) como un sólido blanco. *m/z*: ES+ [M+H]+ 354.

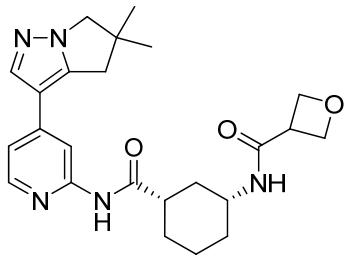
Ejemplo 17: (1S,3R)-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)ciclohexancarboxamida



Se agregó HATU (108 mg, 0,28 mmol) a una solución de ácido 1-hidroxiciclopropancarboxílico (35 mg, 0,34 mmol),

(1S,3R)-3-amino-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (100 mg, 0,28 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 16), y trietilamina (0,12 mL, 0,85 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h y luego se enfrió a temp. amb. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)ciclohexancarboxamida (92 mg, 74%) como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 0,74 (2H, m), 0,85 - 1,01 (2H, m), 1,15 - 1,27 (9H, m), 1,44 (1H, q), 1,61 - 1,77 (3H, m), 1,79 - 1,87 (1H, d ancho), 2,52 - 2,59 (1H, m), 2,86 (2H, s), 3,54 - 3,63 (1H, m), 3,83 (2H, s), 6,10 (1H, s), 7,12 - 7,16 (1H, m), 7,57 (1H, d), 7,90 (1H, s), 8,13 - 8,16 (2H, m), 10,27 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 438.

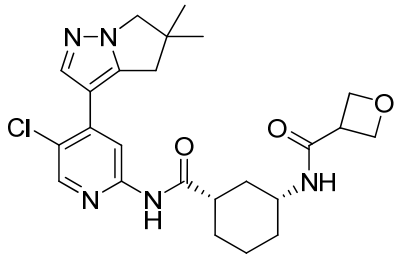
Ejemplo 18: *N*-((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida



Se agregó HATU (77 mg, 0,20 mmol) a una solución de ácido oxetan-3-carboxílico (25 mg, 0,24 mmol), (1S,3R)-3-

amino-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (72 mg, 0,20 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 16), y trietilamina (0,085 mL, 0,61 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó a temp. amb. durante 4 hh y luego se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar ***N***-((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida (17 mg, 19%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,06 - 1,17 (1H, m), 1,26 - 1,39 (9H, m), 1,77 - 1,86 (3H, m), 1,91 - 1,94 (1H, d ancho), 2,57 - 2,7 (1H, m), 2,93 (2H, s), 3,54 - 3,76 (2H, m), 3,90 (2H, s), 4,4 - 4,71 (4H, m), 7,21 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,21 - 8,24 (2H, m), 10,33 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 438.

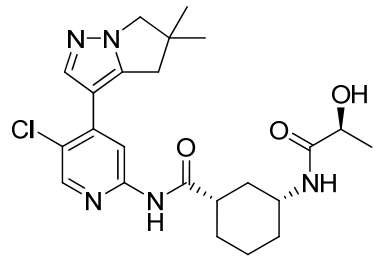
Ejemplo 19: *N*-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida



Se agregó HATU (118 mg, 0,31 mmol) a una solución de ácido oxetan-3-carboxílico (32 mg, 0,31 mmol), (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (100 mg, 0,26 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 14), y

trietilamina (0,11 mL, 0,77 mmol) en DMA (2 mL). La mezcla se agitó a temp. amb. durante 16 h antes de detenerse con agua (20 mL). La mezcla luego se extrajo con DCM (50 mL), y la fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL) antes de pasarse a través de un cartucho de separación de fases. Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar ***N***-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida (39 mg, 32%) como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,06 - 1,14 (1H, m), 1,62 - 1,75 (9H, m), 1,72 - 1,81 (3H, m), 1,92 (1H, d ancho), 2,59 - 2,7 (1H, m), 2,90 (2H, s), 3,56 - 3,73 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,53 - 4,66 (4H, m), 7,80 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,56 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

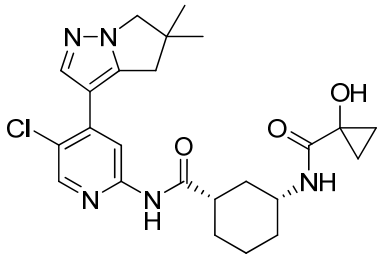
Ejemplo 20: (1S,3R)-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexancarboxamida



Se agregó HATU (78 mg, 0,21 mmol) a una solución de ácido (S)-2-hidroxipropanoico (19 mg, 0,21 mmol), (1S,3R)-

3-amino-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (80 mg, 0,21 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 14), y trietilamina (0,086 mL, 0,62 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó a temp. amb. durante 1 h y luego se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-N-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexancarboxamida (56 mg, 59%) como un sólido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,14 - 1,21 (3H, m), 1,23 - 1,54 (10H, m), 1,66 - 1,91 (4H, m), 2,56 - 2,70 (1H, m), 2,90 (2H, s), 3,53 - 3,72 (1H, m), 3,87 - 3,97 (3H, m), 5,37 (1H, d), 7,49 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,55 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 460.

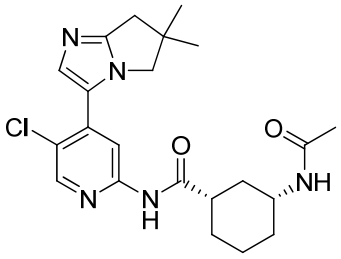
Ejemplo 21: (1S,3R)-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)ciclohexancarboxamida



Se agregó HATU (78 mg, 0,21 mmol) a una solución de ácido 1-hidroxiciclopropancarboxílico (25 mg, 0,25 mmol), (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (80 mg, 0,21 mmol; preparada de

acuerdo con el Ejemplo 14), y trietilamina (0,086 mL, 0,62 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)ciclohexancarboxamida (25 mg, 26%) como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 0,72 - 0,85 (2H, m), 0,94 - 1,08 (2H, m), 1,23 - 1,49 (9H, m), 1,47 - 1,58 (1H, m), 1,67 - 1,84 (3H, m), 1,87 (1H, d ancho), 2,57 - 2,66 (1H, m), 2,90 (2H, s), 3,60 - 3,71 (1H, m), 3,95 (2H, s), 6,16 (1H, s), 7,62 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,55 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

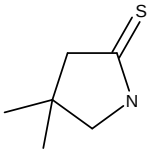
Ejemplo 22: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se suspendió (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (800 mg, 1,90 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 12), 6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol (825 mg, 5,69 mmol), acetato de paladio (171 mg, 0,76 mmol) y acetato de potasio

(372 mg, 3,79 mmol) en DMA (15 mL) y se selló en un tubo de microondas. El tubo se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3x). La reacción luego se sometió a condiciones de microondas (150 °C, 16 h) y se enfrió a temp. amb. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida. El sólido color marrón claro resultante se recristalizó usando EtOAc/heptano y se secó bajo vacío para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (180 mg, 22%) como un sólido blanco. El material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un segundo lote de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (118 mg, 14%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,03 - 1,16 (1H, m), 1,19 - 1,41 (9H, m), 1,72 - 1,81 (6H, m), 1,91 (1H, d ancho), 2,57 - 2,68 (1H, m), 2,71 (2H, s), 3,50 - 3,62 (1H, m), 3,91 (2H, s), 7,51 (1H, s), 7,75 (1H, d), 8,28 (1H, s), 8,42 (1H, s), 10,66 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 430.

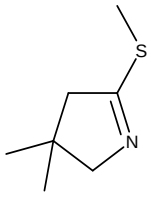
Preparación de 4,4-dimetilpirrolidin-2-tiona



Se agregó reactivo de Lawesson (9,83 g, 24,30 mmol) a una solución agitada de 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona (5,0 g, 44,19 mmol) en tolueno (100 mL). La mezcla resultante se calentó bajo condiciones de reflujo bajo nitrógeno durante

4,5 h. La mezcla luego se enfrió a temp. amb. y se mantuvo bajo estas condiciones durante 18 h antes de concentrarse bajo presión reducida para dar un sólido amarillo. El sólido se disolvió en DCM, se agregó sílice, y la mezcla se filtró. El material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. Este aceite se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con DCM, para dar 4,4-dimetilpirrolidin-2-tiona (2,8 g, 48%) como un sólido cristalino incoloro. Las fracciones impuras se concentraron bajo presión reducida para dar un segundo lote de 4,4-dimetilpirrolidin-2-tiona como cristales color crema/amarillo pálido (3,1 g, 55%). A pesar de tener una pureza levemente menor, este segundo lote de material también era adecuado para su uso en los pasos siguientes. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,19 (6H, s), 2,70 (2H, s), 3,36 (2H, s), 7,75 (1H, s ancho).

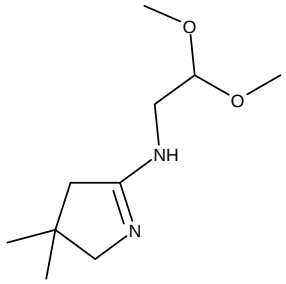
Preparación de iodhidrato de 3,3-dimetil-5-(metiltio)-3,4-dihidro-2H-pirrol



Se agregó iodometano en MTBE (2 M; 42,7 mL, 85,4 mmol) a una solución agitada de 4,4-dimetilpirrolidin-2-tiona (2,76 g, 21,3 mmol) en iPrOH (45 mL) a temp. amb. Se formó un precipitado blanco. La reacción se agitó a temp. amb. durante 18 h y luego se filtró. El sólido recogido se lavó con Et_2O y luego se secó para dar 3,3-dimetil-5-(metiltio)-3,4-dihidro-2H-pirrol como la sal iodhidrato (4,3 g, 75%). Este material se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,17 (6H, s), 2,74 (3H, s), 3,10 (2H, s), 3,72 (2H, s),

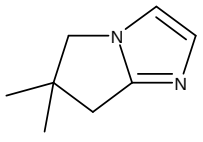
12,3 (1H, s ancho).

Preparación de iodhidrato de *N*-(2,2-dimetoxietil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina



Se agregó 2,2-dimetoxietanamina (1,82 mL, 16,7 mmol) a una suspensión agitada de iodhidrato de 3,3-dimetil-5-(metiltio)-3,4-dihidro-2H-pirrol (4,32 g, 15,9 mmol) en etanol (40 mL) a temp. amb. La sal iodhidrato se disolvió al agregar la amina. La mezcla resultante se calentó bajo condiciones de reflujo (usando un depurador de lejía) durante 4,5 h y luego se retiró el calentamiento. Después de otras 18 h la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar iodhidrato de ***N***-(2,2-dimetoxietil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina crudo (5,35 g, 102%) como un sólido cristalino incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,12 (6H, s), 2,58 - 2,7 (2H, m), 3,34 (8H, s), 3,37 (2H, d), 4,51 (1H, m), 9,35 (2H, s ancho).

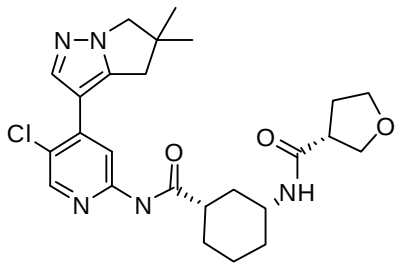
Preparación de 6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol



Se agregó ácido clorhídrico (4 M; 5 mL, 20 mmol) a una solución agitada de iodhidrato de ***N***-(2,2-dimetoxietil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina (5,35 g, 16,3 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) a temp. amb. La mezcla resultante se

calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla luego se enfrió a temp. amb. y se agitó bajo estas condiciones durante 2,5 días antes de concentrarse bajo presión reducida para dar un alquitrán color marrón oscuro. Esta mezcla se disolvió en DCM y se diluyó con Et_2O. Se agregó amoníaco acuoso (28-30%; 2,8 mL) a la mezcla en agitación. Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar 6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol (2,32 g, 100%) como un aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 21 °C) 1,28 (6H, s), 2,70 (2H, s), 3,69 (2H, s), 6,84 (1H, d), 7,03 (1H, d).

Ejemplo 23: (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-3-carboxamida

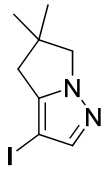


Se agitó ácido (R)-tetrahidrofuran-3-carboxílico (0,036 g, 0,31 mmol), HATU (0,118 g, 0,31 mmol) y trietilamina (0,11 mL, 0,77 mmol) en DMF (2 mL) bajo nitrógeno durante 20 minutos. Luego se agregó (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,100 g, 0,26 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 14 usando 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol preparado como se describe más adelante) en DMF (1 mL), y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. La reacción se concentró bajo

presión reducida, y la mezcla se purificó mediante cromatografía flash C18, gradiente de elución MeCN en agua 20 a 60% que contiene NH_4OH acuoso 1%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (0,113 g, 90%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,05 - 1,2 (1H, m), 1,20 - 1,38 (9H, sm), 1,79 (3H, d ancho), 1,86 - 2,03 (3H, m), 2,56 - 2,63 (1H, m), 2,81 - 2,91 (3H, m), 3,52 - 3,78 (4H, m), 3,83 (1H, t), 3,95 (2H, s), 7,83 (1H, d), 7,99 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,34 (1H, s), 10,53 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 486.

Un procedimiento alternativo usado para preparar 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (ya descrito en el Ejemplo 14, Intermediarios) se describe a continuación:

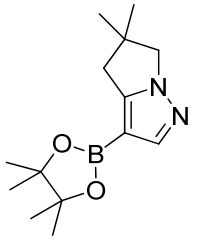
Preparación de 3-iodo-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol



Se agregó NIS (1,646 g, 7,32 mmol) en porciones a 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,906 g, 6,65 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 14) en acetonitrilo (40 mL) a temp. amb. bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó en forma secuencial con agua (40 mL), tiosulfato de sodio acuoso (10 g en 30 mL), y cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se

concentró bajo presión reducida para dar un producto crudo (1,59 g, 91%) como un aceite anaranjado. Este aceite se purificó mediante destilación bajo presión reducida (0,12 mbar), con recolección a una temperatura de cabezal de 140 °C. El destilado recogido de esta manera dio 3-iodo-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (1,38 g, 79%) como un líquido incoloro. De manera alternativa, el ioduro se utilizó en el siguiente paso sin destilación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,30 (6H, s), 2,63 (2H, s), 3,94 (2H, s), 7,47 (1H, s).

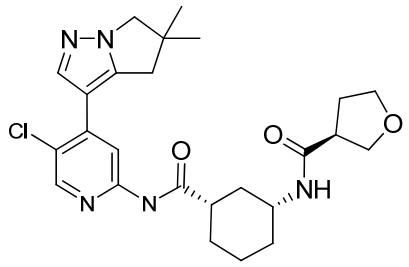
Preparación de 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol



Se agregó complejo cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio en THF (1,3 M; 1,69 mL, 2,20 mmol) por goteo a lo largo de 10 minutos a 3-iodo-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,444 g, 1,69 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 45 minutos. Luego se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,473 g, 2,54 mmol) por goteo a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura interna a -78 °C. Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura a lo largo de 18 h. La mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida y se diluyó con EtOAc (40 mL). La mezcla resultante se lavó en forma secuencial con cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL), agua (20 mL), y cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL). La fase

orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,41 g, 93%) contaminado con ~13 mol% de material de partida des-iodo en base al análisis RMN como un sólido ceroso. La trituración con heptano dio 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol puro (0,24 g, 55%) como un sólido blanco.

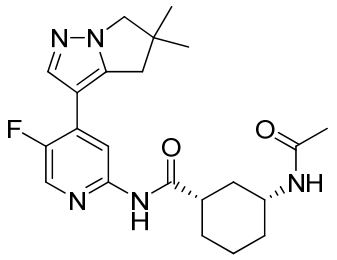
Ejemplo 24: (S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-3-carboxamida



Una solución de ácido (S)-tetrahidrofuran-3-carboxílico (0,036 g, 0,31 mmol), HATU (0,12 g, 0,31 mmol) y trietilamina (0,11 mL, 0,77 mmol) en DMF (2 mL) se agitó bajo nitrógeno durante 20 minutos. Luego se agregó (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,10 g, 0,26 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 14 usando 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol preparado como se describe en el Ejemplo 23) en DMF (1 mL), y la mezcla resultante se agitó bajo estas condiciones durante 30 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash C18, gradiente de elución MeCN en agua que contenía 1% de NH_4OH 20 a 60%. Las

fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar (S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (0,10 g, 81%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,05 - 1,16 (1H, m), 1,21 - 1,41 (9H, m), 1,72 - 1,83 (3H, m), 1,87 - 2,04 (3H, m), 2,57 - 2,66 (1H, m), 2,82 - 2,91 (3H, m), 3,54 - 3,77 (4H, m), 3,83 (1H, t), 3,95 (2H, s), 7,83 (1H, d), 7,99 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,54 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H+] 486.

Ejemplo 25: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,13 g, 0,12 mmol) y Xantphos (0,13 g, 0,23 mmol) juntos en una porción a una mezcla desgasificada de ((1R,3S)-3-carbamoilciclohexil)carbamato de tert-butilo (0,670 g, 2,76 mmol), 3-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,61 g, 2,3 mmol), carbonato de cesio (1,88 g, 5,76 mmol), y 1,4-dioxano (26 mL). La mezcla clor amarillo intenso resultante se mantuvo bajo condiciones de reflujo por inmersión en un baño de aceite que se había precalentado a 120 °C. Después de 20 h la reacción se enfrió, se diluyó con cloruro de sodio acuoso saturado 50%, y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para

dar ((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de tert-butilo crudo como un sólido amarillo claro. Se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M; 10 mL, 40 mmol) y DCM (5 mL), para dar una solución transparente color anaranjado que se tornó rápidamente turbia y amarilla. Se tituló con metanol (~3 mL) a la reacción hasta que la la mezcla se tornó mayormente transparente. Luego de 15 min la mezcla anaranjada se concentró bajo presión reducida para dar un sólido anaranjado. Se agregó Piridina (3,7 ml, 46 mmol) a este sólido junto con DCM (19 mL). Se notó una reacción levemente exotérmica, y la reacción se sumergió en un baño de agua. Luego se agregó anhídrido acético (0,43 mL, 4,6 mmol) por goteo. Después de otros 10 min, se agregaron otros 200 □L de anhídrido acético. Después de otros 30 min, se agregaron otros 600 □L de anhídrido y 6 mL de piridina. La reacción se mantuvo bajo estas condiciones durante otros 45 min y luego se volcó sobre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo anaranjado resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en hexano 50 a 100% seguido por metanol en acetato de etilo 0 a 20%, y las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,89 g, 94%) como un sólido espumoso color amarillo pálido,1H RMN (DMSO-d_6, 27 °C): 1,00 - 1,16 (1H, m), 1,22 - 1,40 (9H, m), 1,74 – 1,81 (6H, m), 1,83 - 1,94 (1H, m), 2,55 - 2,68 (1H, m), 2,93 (2H, s),

3,49 - 3,65 (1H, m), 3,94 (s, 2H), 7,75 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,30 (1H, d), 10,46 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 414.

Método 1: Una suspensión del Ejemplo 25 (381 mg) en EtOAc se agitó a temp. amb. durante 18 h, luego se filtró y se lavó con EtOAc frío para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (149 mg) como un sólido cristalino blanco conocido como Ejemplo 25 Forma A.

Método 2: Se recogieron aproximadamente 5 g del Ejemplo 25 en hexanos:DCM:acetona 1:1:1 (~20 mL) y luego se concentró bajo presión reducida para dar un gel levemente traslúcido. Este gel luego se trató con una pequeña cantidad del mismo solvente (~5 mL) y se agitó enérgicamente durante 10 min hasta formarse una mezcla blanca homogénea y no observarse un gel. Esta mezcla se filtró con un lavado con acetona en hexano 30%, y el precipitado se secó bajo vacío a 50 °C para dar el Ejemplo 25 Forma A como un sólido blanco.

Los cristales del Ejemplo 25 (Forma A) se analizaron por XRPD y los resultados se tabulan a continuación y se muestran en la Figura 3. El patrón XRPD del sólido confirma que el sólido contiene la Forma A.

Los picos principales del Ejemplo 25 Forma A se muestran en la Tabla 2 a continuación:

Pico	2θ	Intensidad %
1	8,8	100,0 (vs)
2	10,1	18,0 (s)
3	11,5	35,8

		(vs)
4	18,9	23,5 (s)
5	20,0	28,7 (vs)
6	20,5	28,1 (vs)
7	21,8	28,3 (vs)
8	22,8	25,8 (vs)
9	23,9	23,9 (s)
10	25,2	23,9 (s)

De acuerdo con la presente invención se provee una forma cristalina, Forma A, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 8,8, 10,1, 11,5, 18,9, 20,0, 20,5, 21,8, 22,8, 23,9 y 25,2°.

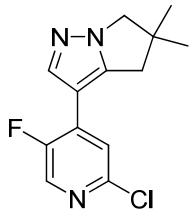
Los cristales obtenidos de acuerdo con los Métodos 1 y 2 (Forma A) se analizaron por técnicas térmicas. El análisis DSC indicó que la Forma A funde con un punto de inicio a 194° y un pico a 197°. El análisis TGA indicó que la Forma A exhibe una pérdida de masa de aproximadamente 1,4% al calentarse desde 22 a 100 °C. Un termograma DSC/TGA representativo se muestra en la Figura 4.

Un procedimiento alternativo para preparar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describe en el Ejemplo 86

Los procedimientos usados para preparar los materiales

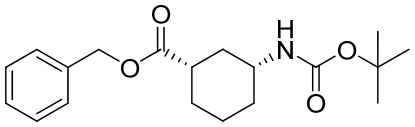
de partida ((1R,3S)-3-carbamoilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo y 3-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol se describen a continuación:

Preparación de 3-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol



Se disolvió 2-cloro-5-fluoro-4-iodopiridina (1,00 g, 3,88 mmol), 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (1,53 g, 5,83 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 23), precatalizador XPhos de 2da generación (0,31 g, 0,39 mmol) y fosfato de potasio dibásico (2,03 g, 11,65 mmol) en dioxano desgasificado (10 mL) y agua (2 mL) a 21 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h, y luego la mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc (30 mL), y se lavó con agua (10 mL). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 50%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar 3-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (1,00 g, 97%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1,36 (6H, s), 2,95 (2H, d), 3,97 (2H, s), 7,31 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,20 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 266.

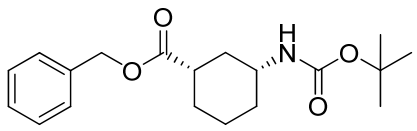
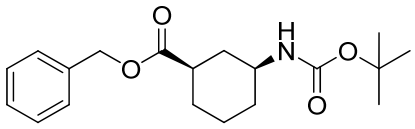
Preparación de (cis)- 3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de bencilo



cis racemic

Se agregó bromuro de bencilo (12,4 mL, 104 mmol) por goteo como una solución en DMF (10 mL) a una mezcla desgasificada de ácido cis-3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (19,5 g, 80,0 mmol, preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 Intermediarios), carbonato de cesio (33,9 g, 104 mmol), y DMF (80 mL) a 0 °C. El baño de hielo se retiró, y la reacción se agitó bajo estas condiciones durante 18 h. La mezcla luego se diluyó con un volumen igual de acetato de etilo y se filtró con un lavado con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado 50% (3x) y luego cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El aceite color amarillo claro resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexanos 0 a 30%, para dar cis-3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de bencilo (25,4 g, 95%) como un aceite transparente incoloro que solidificó para dar un sólido blanco al dejarse en reposo. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 0,98 - 1,34 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,67 - 1,78 (2H, m), 1,84 (1H, d), 1,99 (1H, d), 2,35 - 2,49 (1H, m), 3,17 – 3,31 (1H, s), 5,09 (2H, s), 6,76 (1H, d), 7,30 - 7,42 (5H, m). *m/z*: ES+ [M+Na]+ 356.

Preparación de (1S,3R)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de bencilo y (1R,3S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de bencilo

(1S,3R) **(1R,3S)**

Se resolvió cis- 3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de bencilo (25,4 g, 76,2 mmol) por SFC bajo condiciones preparativas (Columna: Lux Amilose-2, 5 µm, 21,2 mm de diámetro, 250 mm de longitud, 40 °C de temperatura de columna, 80 mL/min de velocidad de flujo), eluyendo con isopropanol en CO_2 10%, para dar (1S,3R)- 3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de bencilo (11,5 g, 45%) como un sólido blanco y (1R,3S)- 3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de bencilo (11,5 g, 45%) como un sólido blanco.

(1S,3R)- 3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de bencilo

^{1}H RMN (DMSO- d_6, 27 °C) 0,96 - 1,34 (4H, m), 1,37 (9H, s), 1,68 - 1,88 (3H, m), 1,98 (1H, d), 2,37 - 2,48 (1H, m), 3,16 - 3,32 (1H, m), 5,09 (2H, s), 6,59 - 6,84 (1H, m), 7,26 - 7,50 (5H, m). *m/z*: ES+ [M+Na]+ 356.

Rotación óptica:

Concentración:	0,1 g/dL
Lámpara:	Sodio
Longitud de onda:	589 nm
Temperatura:	25 °C
Longitud del recorrido:	10 cm
Volumen de la celda:	1 mL
Solvente:	DCM
[□] =	+21,9

(1R,3S)- 3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de bencilo

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 0,95 - 1,34 (4H, m), 1,37 (9H,

s), 1,68 - 1,78 (2H, m), 1,84 (1H, d), 1,98 (1H, d), 2,36 - 2,48 (1H, m), 3,17 - 3,34 (1H, m), 5,09 (2H, s), 6,76 (1H, d), 7,30 - 7,41 (5H, m). *m/z*: ES+ [M+Na]+ 356.

Rotación óptica:

Concentración: 0,1 g/dL

Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 25 °C

Longitud del recorrido: 10 cm

Volumen de la celda: 1 mL

Solvente: DCM

[□] = -28,3

Condiciones de SFC analítica:

Columna: Lux Amilose-2

Dimensiones de columna: 5 µm, 4,6 mm de diámetro, 50 mm de longitud,

Temperatura de columna: 40 °C

Fase móvil A: CO_2 (100%)

Fase móvil B: Isopropanol

Gradiente: Fase móvil B isocrática 10%

Velocidad de flujo: 1 mL/min a lo largo de 5 min

Tiempo de retención:

0,66 min, (1S,3R)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de bencilo

0,96 min, (1R,3S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de bencilo

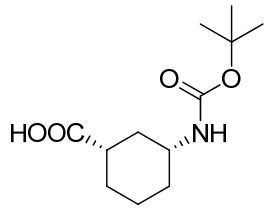
e.e.

>98%, (1S,3R)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de bencilo

97,5%, (1R,3S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de bencilo

Un procedimiento alternativo para la preparación de

ácido (1S,3R)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (ya descrito en el Ejemplo 2, Intermediarios) se describe a continuación:



quiral

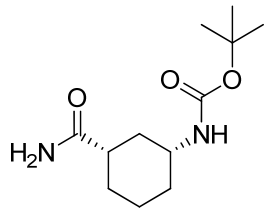
Una mezcla desgasificada de (1S,3R)- 3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de bencilo (11,5 g, 34,6 mmol), paladio sobre carbono (10 % en peso; 3,68 g, 34,5 mmol), y metanol (86 mL) se sometió a una atmósfera de hidrógeno (1 atm, globo). Después de 18 h, la mezcla se filtró con un lavado con metanol. El material filtrado se concentró para dar un aceite levemente turbio color gris pálido. Este aceite se colocó en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El sólido oleoso blanco resultante se calentó bajo vacío hasta haber cesado el burbujeo por la evaporación del solvente. Se enfrió a temperatura ambiente para dar ácido (1S,3R)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (8,4 g, 99%) como un sólido blanco (véase el Ejemplo 2, Intermediarios, por caracterización).

Rotación óptica:

Concentración:	0,1 g/dL
Lámpara:	Sodio
Longitud de onda:	589 nm
Temperatura:	25 °C
Longitud del recorrido:	10 cm
Volumen de la celda:	1 mL
Solvente:	DMSO

[□] = +44,6

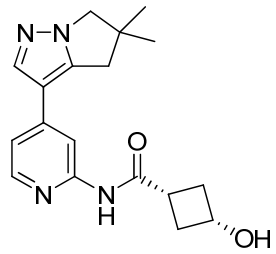
Preparación de ((1R,3S)-3-carbamoilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se agregó carbonildiimidazol (6,44 g, 39,74 mmol) a una solución de ácido (1S,3R)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (3,22 g, 13,3 mmol) en DMF (30 mL) a 40 °C. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 4 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a 0 °C, y se agregó acetato de amonio (7,15 g, 92,7 mmol) en una porción con agitación vigorosa. Luego se observó evolución de gas y formación de una espuma. Una pequeña cantidad (~2 mL) de DCM se agregó en las paredes del recipiente para romper la espuma y y evitar que alcanzara la abertura del recipiente. Gradualmente esta espuma se reabsorbió en la mezcla de reacción, que se dejó calentar a temp. amb. durante la noche. Después de un total de 18 h bajo estas condiciones, la mezcla de reacción se volcó sobre agua helada, y la mezcla resultante se agitó bajo estas condiciones durante 5 min antes de filtrarse con un lavado con agua. El precipitado resultante se secó bajo vacío a 80 °C durante 2 h antes de enfriarse a temperatura ambiente. El secado al vacío luego se continuó durante 18 h para dar ((1R,3S)-3-carbamoilciclohexil)carbamato de tert-butilo (2,76 g, 86%) como un sólido liviano blanco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 0,99 - 1,31 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,58 - 1,85 (4H, m), 2,06 - 2,19 (1H, m), 3,14 - 3,26 (1H, m), 6,63 (1H, s ancho), 6,73 (1H, d), 7,17 (1H, s ancho). *m/z*: ES+ [M+Na]+ 265.

Rotación óptica:
Concentración: 0,1 g/dL
Lámpara: Sodio
Longitud de onda: 589 nm
Temperatura: 25 °C
Longitud del recorrido: 10 cm
Volumen de la celda: 1 mL
Solvente: Metanol
[□] = +51,3

Ejemplo 26: cis-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutancarboxamida

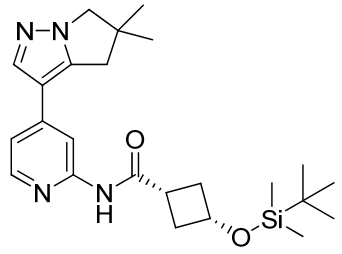


Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M; 0,154 mL, 0,15 mmol) a una solución agitada de cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida (68 mg, 0,15 mmol) en THF (3 mL) a temp. amb. bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo estas condiciones durante 2 h y luego se purificó usando una columna SCX, eluyendo en forma secuencial con DCM, MeOH, y NH_3 en MeOH 1%. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes para dar cis-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-

dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutancarboxamida (43 mg, 85%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,30 (6H, s), 2,05 (2H, qd), 2,28 - 2,43 (2H, m), 2,71 - 2,85 (1H, m), 2,95 (2H, s), 3,91 (2H, s), 3,98 (1H, q), 5,13 (1H, d), 7,17 - 7,26 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,21 (1H, dd), 8,25 (1H, s), 10,30 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 327.

Los procedimientos usados para preparar el material de partida cis-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida se describen a continuación:

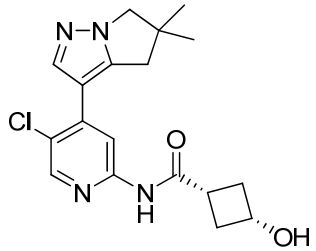
Preparación de cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida



Se suspendió cis-*N*-(4-bromopiridin-2-il)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutancarboxamida (365 mg, 0,800 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 6), 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (185 mg, 0,700 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 23), fosfato de potasio (446 mg, 2,10 mmol) y precatalizador XPhos de 2da generación (55 mg, 0,070 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (0,80 mL) a temp. amb. La mezcla resultante se desgasificó, se purgó con nitrógeno, y luego se calentó a 85 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temp. amb. y se particionó entre EtOAc (50 mL) y agua (25 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y DCM (50

mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La goma anaranjada resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con EtOAc en heptano 0 a 40%. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida para dar cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida (68 mg, 22%) como un sólido cristalino incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 22 °C) 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,36 (6H, s), 2,22 - 2,38 (2H, m), 2,49 - 2,67 (3H, m), 3,02 (2H, s), 3,93 (2H, s), 4,15 - 4,35 (1H, m), 7,11 (1H, dd), 7,82 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,17 (1H, d), 8,30 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 441.

Ejemplo 27: cis-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutancarboxamida

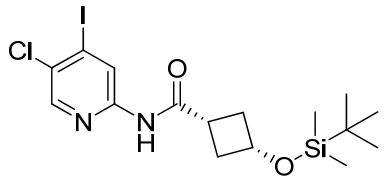


Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M; 0,21 mL, 0,21 mmol) a una solución agitada de cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida (101 mg, 0,210 mmol) en THF (3 mL) a temp. amb. bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó bajo estas condiciones durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó usando una columna SCX, eluyendo en forma secuencial con DCM, MeOH, y NH_3 en MeOH 1%. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó

mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna Waters SunFire, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar cis-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutano carboxamida (35 mg, 45%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,29 (6H, s), 2,04 (2H, qd), 2,37 (2H, qd), 2,77 (1H, ddd), 2,92 (2H, s), 3,96 (2H, s), 3,96 - 4,02 (1H, m), 5,14 (1H, d), 8,02 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,34 (1H, d), 10,51 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 361.

Los procedimientos para preparar el material de partida cis-3-((***tert***-butildimetilsilil)oxi)-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida se describen a continuación.

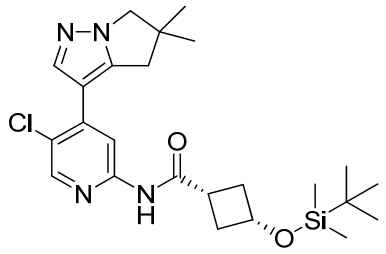
Preparación de cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclobutancarboxamida



Se agregó T_3P en acetato de etilo (50 % en peso; 2,85 mL, 4,79 mmol) a una solución agitada de 5-cloro-4-iodopiridin-2-amina (610 mg, 2,40 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 2), ácido cis-3-((***tert***-

butildimetilsilil)oxi)ciclobutancarboxílico (552 mg, 2,40 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 4) y piridina (0,78 mL, 9,6 mmol) en EtOAc (10 mL) a temp. amb. La solución resultante se agitó a temp. amb. durante 18 h. La reacción se detuvo mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclobutano carboxamida (1,07 g, 96%) como un sólido cristalino color crema. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 21 °C) 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 2,23 - 2,35 (2H, m), 2,47 - 2,64 (3H, m), 4,17 - 4,32 (1H, m), 7,95 (1H, bs), 8,18 (1H, s), 8,86 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 467.

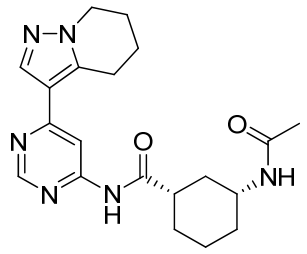
Preparación de cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-N-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida



Se suspendió cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclobutancarboxamida (461 mg, 0,840 mmol), 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (200 mg, 0,76 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 23), fosfato de potasio (486 mg, 2,29 mmol) y precatalizador XPhos de 2da generación (60,0 mg, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano y agua a temp. amb. La mezcla resultante se desgasificó, se purgó con nitrógeno, y se calentó a 85 °C durante la noche.

La reacción se enfrió a temp. amb. y se particionó entre EtOAc (50 mL) y agua (25 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La goma anaranjada resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con EtOAc en heptano 0 a 40%. Las fracciones con producto se evaporaron hasta secar para dar cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclobutancarboxamida (101 mg, 28%) como un sólido cristalino incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 21 °C) 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,35 (6H, s), 2,24 - 2,45 (2H, m), 2,5 - 2,74 (3H, m), 2,98 (2H, s), 3,96 (2H, s), 4,18 - 4,24 (1H, m), 7,77 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,29 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 475.

Ejemplo 28: (1S,3R)-3-acetamido-N-(6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-il)ciclohexancarboxamida

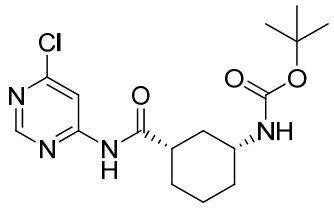


Un recipiente cargado con (1S,3R)-3-acetamido-N-(6-cloropirimidin-4-il)ciclohexancarboxamida (100 mg, 0,34 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (84 mg, 0,34 mmol), dicloro[1,1'-bis(di-tertbutilfosfino)ferroceno]paladio(II) (11 mg, 0,020 mmol) y fosfato de potasio (215 mg, 1,01 mmol) se evacuó y se llenó con nitrógeno (3x). Se agregó 1,4-dioxano

desgasificado (1 mL) seguido por agua (0,2 mL), y la mezcla se calentó a 90 °C y se mantuvo bajo estas condiciones durante 18 h. La reacción luego se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se particionó entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina básica, gradiente de elución (MeOH en EtOAc 10%) en heptano 0 a 100% para dar (1S,3R)-3-acetamido-N-(6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-il)ciclohexancarboxamida (55 mg, 43%) as a tan solid. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,01 - 1,38 (4H, m), 1,76 - 2,02 (11H, m), 2,62 - 2,69 (1H, m), 3,10 (2H, t), 3,52 - 3,61 (1H, m), 4,13 (2H, t), 7,74 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,21 (1H, d), 8,75 (1H, d), 10,72 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 383.

Los procedimientos usados para preparar el material de partida (1S,3R)-3-acetamido-N-(6-cloropirimidin-4-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

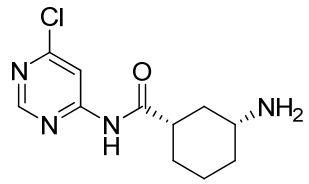
Preparación de ((1R,3S)-3-((6-cloropirimidin-4-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se agregó 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilpropenilamina (3,26 mL, 24,7 mmol) a una solución de ácido (1S,3R)-3-((*tert*-

butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (5,00 g, 20,6 mmol; preparado como en el Ejemplo 2) en DCM (50 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 90 min a temp. amb. Luego se agregó 6-cloropirimidin-4-amina (2,66 g, 20,6 mmol) y piridina (2,0 mL, 25 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo estas condiciones durante 18 h. La reacción se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50mL), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con (metanol en acetato de etilo 10%) en heptano 0 a 100%. Las fracciones con producto se combinaron y se concentró bajo presión reducida para dar ((1R,3S)-3-((6-cloropirimidin-4-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,0 g, 14 %) como un sólido blanco. *m/z*: ES- [M-H]- 353.

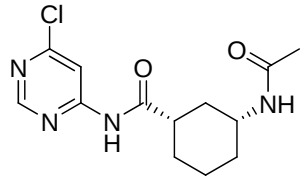
Preparación de diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(6-cloropirimidin-4-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M; 0,655 mL, 21,6 mmol) a una solución de ((1R,3S)-3-((6-cloropirimidin-4-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (900 mg, 2,54 mmol) en metanol (5 mL), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temp. amb. La mezcla luego se diluyó con tolueno (10 mL) y se concentró bajo presión reducida para dar diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(6-cloropirimidin-4-il)ciclohexancarboxamida (880 mg, 106 %)

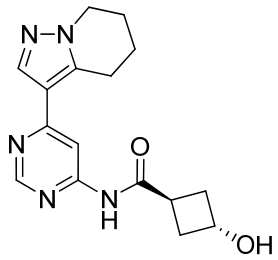
como un sólido blanco que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

Preparación de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(6-cloropirimidin-4-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó cloruro de acetilo (0,11 mL, 1,5 mmol) a una mezcla de (1S,3R)-3-amino-*N*-(6-cloropirimidin-4-il)ciclohexancarboxamida (0,217 g, 0,85 mmol), piridina (0,69 mL, 8,5 mmol), y DCM (7,7 mL) a 0 °C. Luego de 30 min, se agregaron otros 200 □L de cloruro de acetilo. Esto se repitió después de otros 30 min en el tiempo final. La reacción luego se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexano 10 a 100% luego metanol en acetato de etilo 0 a 15%, para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(6-cloropirimidin-4-il)ciclohexancarboxamida (0,22 g, 87%) como un sólido blanco opaco, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 0,99 - 1,16 (1H, m), 1,18 - 1,38 (3H, m), 1,72 - 1,84 (6H, m), 1,85 - 1,97 (m, 1 H), 2,58 - 2,73 (1H, m) 3,50 - 3,64 (1H, m) 7,76 (1H, d) 8,12 (1H, d) 8,74 (1H, d) 11,18 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 297.

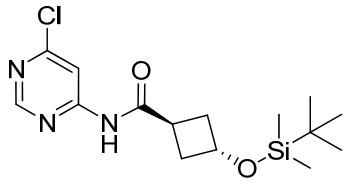
Ejemplo 29: trans-3-hidroxi-*N*-(6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-il)ciclobutancarboxamida



Se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M; 0,085 mL, 0,34 mmol) a una solución de trans-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-N-(6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-il)ciclobutancarboxamida (29 mg, 0,070 mmol) en MeOH (1 mL), y la mezcla resultante se agitó a temp. amb. durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 50 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar trans-3-hidroxi-***N***-(6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-il)ciclobutancarboxamida (10 mg, 47%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, 30 °C) 1,93 - 2,05 (2H, m), 2,07 - 2,18 (2H, m), 2,26 (2H, m), 2,60 (2H, m), 3,17 - 3,28 (3H, m), 4,21 (2H, t), 4,49 (1H, p), 8,06 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,71 (1H, d). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 314.

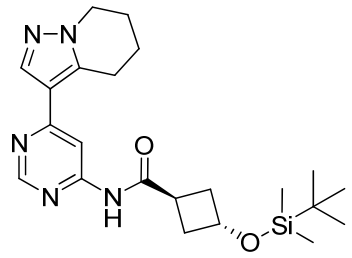
Los procedimientos para preparar el material de partida trans-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-***N***-(6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-il)ciclobutancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de trans-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-N-(6-cloropirimidin-4-il)ciclobutancarboxamida



Se agregó 1-cloro-***N,N***,2-trimetilpropenilamina (0,383 mL, 2,89 mmol) a una solución de ácido trans-3-((***tert***-butildimetilsilil)oxi)ciclobutancarboxílico (0,667 g, 2,89 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 4, usando ácido trans-3-hidroxiciclobutancarboxílico en lugar de ácido cis-3-hidroxiciclobutancarboxílico) en DCM (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a temp. amb. durante 1,5 h. Luego se agregó 6-cloropirimidin-4-amina (0,25 g, 1,93 mmol) y piridina (0,23 mL, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó a temp. amb. durante la noche. La reacción se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución 0 a 100% acetato de etilo en heptano. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentró bajo presión reducida para dar trans-3-((***tert***-butildimetilsilil)oxi)-N-(6-cloropirimidin-4-il)ciclobutancarboxamida (0,230 g, 35%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 0,00 (6H, s), 0,84 (9H, s), 2,10 (2H, m), 2,38 - 2,45 (2H, m), 3,21 (1H, t), 4,44 (1H, p), 8,14 (1H, s), 8,71 (1H, s), 11,13 (1H, s br). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 342.

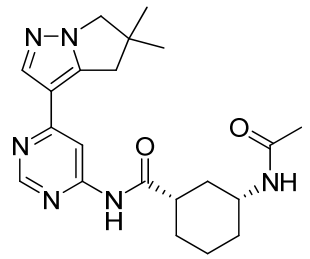
Preparación de trans-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-il)ciclobutancarboxamida



Se cargó trans-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(6-cloropirimidin-4-il)ciclobutancarboxamida (100 mg, 0,29 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (73 mg, 0,29 mmol), dicloro-[1,1'-bis(di-tertbutilfosfino)ferroceno]paladio(II) (9,5 mg, 0,01 mmol) y fosfato de potasio (186 mg, 0,88 mmol) en un recipiente, y el recipiente se evacuó y se llenó con nitrógeno (3x). Luego se agregó 1,4-dioxano desgasificado (1 mL), y la mezcla se calentó a 90 °C y se mantuvo bajo estas condiciones durante 2 h. La reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se particionó entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 100% para dar trans-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(6-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-il)ciclobutancarboxamida (29 mg, 23%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 0,00 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,91 - 1,99 (2H, m), 2,08 (2H, m), 2,29 (2H, m), 2,63 (2H, m), 3,01 - 3,10 (1H, m), 3,23 (2H, t), 4,21 (2H, t), 4,52 - 4,63 (1H, m), 8,08 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,43 (1H, s br),

8,73 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 428.

Ejemplo 30: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(6-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)pirimidin-4-il)ciclohexancarboxamida

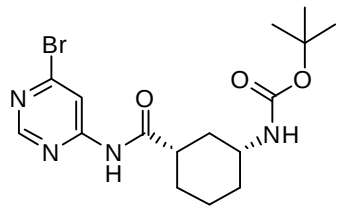


Se agregó anhídrido acético (0,038 mL, 0,41 mmol) por goteo a clorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(6-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)pirimidin-4-il)ciclohexancarboxamida crudo (0,120 g, 0,308 mmol), 4-dimetilaminopiridina (2,07 mg, 0,02 mmol), y trietilamina (0,15 mL, 1,1 mmol) en DCM (2 mL) a temp. amb. bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temp. amb. durante 4 h. La mezcla de reacción luego se detuvo con NH_4Cl acuoso saturado (10 mL), se extrajo con DCM (2 x 10 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(6-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)pirimidin-4-il)ciclohexancarboxamida (0,066 g, 55%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,02 - 1,12 (1H, m), 1,25 - 1,37 (9H, m), 1,76 - 1,88 (6H, m), 1,90 - 1,96 (1H, m), 2,61 - 2,67 (1H, m), 2,95 (2H, s), 3,54 - 3,61 (1H,

m), 3,92 (2H, s), 7,76 (1H, d ancho), 8,03 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,73 (1H, dd), 10,75 (1H, s br). *m/z*: ES+ [M+H]+ 397.

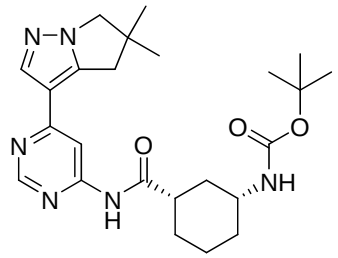
Los procedimientos para preparar el material de partida clorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(6-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)pirimidin-4-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de ((1R,3S)-3-((6-bromopirimidin-4-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se agregó 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilpropenilamina (0,46 mL, 3,5 mmol) por goteo a una solución de ácido (1S,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (699 mg, 2,87 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 2) en DCM (10 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Luego se agregó 6-bromopirimidin-4-amina (400 mg, 2,30 mmol) y piridina (0,28 mL, 3,5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temp. amb. durante la noche. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida. Al sólido resultante, luego se agregó DCM. La mezcla resultante luego se filtró, y el precipitado resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH en DCM 0 a 2%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar ((1R,3S)-3-((6-bromopirimidin-4-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (605 mg, 66%) como un sólido blanco. *m/z*: ES+ [M+H]+ 399

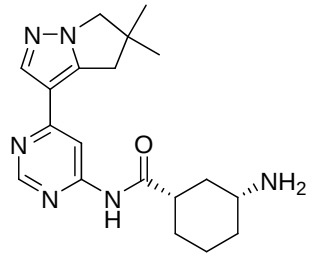
Preparación de ((1R,3S)-3-((6-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)pirimidin-4-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se agregó precatalizador XPhos de 2da generación (0,039 g, 0,050 mmol) a una mezcla desgasificada de 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,18 g, 0,60 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 23), ((1R,3S)-3-((6-bromopirimidin-4-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,20 g, 0,50 mmol) y fosfato de potasio tribásico (0,262 g, 1,50 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y, agua (2 mL). La mezcla se desgasificó y se agitó a 90 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se colocó en agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo en forma secuencial con EtOAc (2 x 20 mL) y DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 100%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar ((1R,3S)-3-((6-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)pirimidin-4-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,18 g, 79 %) como un sólido color crema. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,06 - 1,13 (1H, m), 1,35 (6H, s), 1,41 - 1,50 (12H, m), 1,87- 1,96 (3H, m), 2,26 - 2,37 (1H, d), 2,38 - 2,44

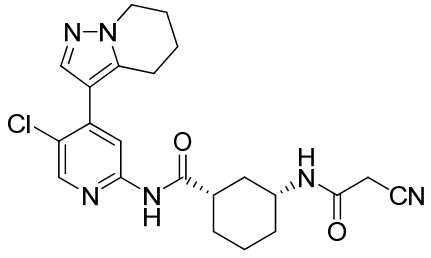
(1H, m), 3,04 (2H, s), 3,44 - 3,58 (1H, m) 3,93 (2H, s), 4,44 - 4,52 (1H, m), 8,00 (1H, s ancho), 8,13 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,72 (1H, d*m/z*: ES+ [M+H]+ 455.

Preparación de clorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(6-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)pirimidin-4-il)ciclohexancarboxamida



Se disolvió ((1R,3S)-3-((6-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)pirimidin -4-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,160 g, 0,35 mmol) y ácido clorhídrico en dioxano (4 M; 0,71 mL, 2,8 mmol) en metanol (2 mL) a temp. amb. bajo aire. La solución resultante se agitó a temp. amb. durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el clorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(6-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)pirimidin-4-il)ciclohexancarboxamida crudo resultante (0,120 g, 88%) utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 355.

Ejemplo 31: (1S,3R)-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)-3-(2-cianoacetamido)ciclohexancarboxamida



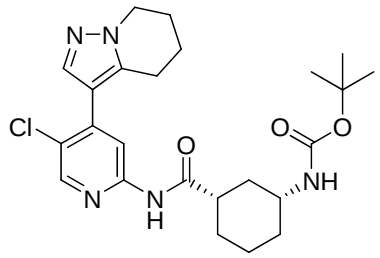
Se agregó HATU (140 mg, 0,37 mmol) a una solución de

diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (150 mg, 0,34 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 2), ácido 2-cianoacético (31,4 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,18 mL, 1,0 mmol) y DMF (1,2 mL). La reacción se agitó a temp. amb. durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con EtOAc en hexano 80 a 100%, para dar (1S,3R)-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)-3-(2-cianoacetamido)ciclohexancarboxamida (51 mg, 35%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-***d*$_6$**, 27 °C) 1,04 - 1,19 (1H, m), 1,21 - 1,39 (3H, m), 1,73 - 1,88 (5H, m), 1,93 (1H, d ancho), 1,99-2,10 (2H, m), 2,56 - 2,68 (1H, m), 2,80 (2H, t), 3,52 - 3,64 (3H, m), 4,14 (2H, t), 7,76 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,38 (1H, s), 10,59 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 441.

Rotación óptica:

Concentración:	0,1 g/dL
Lámpara:	Sodio
Longitud de onda:	589 nm
Temperatura:	20 °C
Longitud del recorrido:	10 cm
Volumen de la celda:	1 mL
Solvente:	DMSO
[□] =	+76,3

Ejemplo 31a: ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



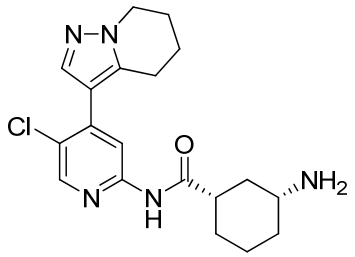
Se agregó 1-cloro-***N,N,***2-trimetilprop-1-en-1-amina (0,344 g, 2,57 mmol) por goteo a una solución agitada de ácido (1S,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (0,611 g, 2,51 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 2) en DCM (12 mL) a 0 °C . La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Luego se agregó una solución de 5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-amina (0,50 g, 2,0 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 2) y piridina (0,65 mL, 8,0 mmol) en DCM (18 mL) por goteo. La mezcla de reacción incolora se tornó amarilla. El baño de hielo se retiró, y la reacción se mantuvo bajo estas condiciones durante 18 h.

Esta misma reacción luego se repitió de la siguiente manera: se agregó 1-cloro-***N,N,***2-trimetilprop-1-en-1-amina (1,032 g, 7,72 mmol) por goteo a una solución agitada de ácido (1S,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (1,8 g, 7,5 mmol) en DCM (30 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Luego se agregó una solución de 5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-amina (1,5 g, 6,0 mmol) y piridina (2,0 mL, 24 mmol) en DCM (50 mL) por goteo. La mezcla de reacción incolora se tornó amarilla. El baño de hielo se retiró, y la reacción se mantuvo bajo estas condiciones durante 18 h.

Ambas reacciones luego se combinaron y se diluyó con MeOH (10 mL) para disolver los precipitados. La solución

resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida hasta un mínimo volumen. La solución resultante se sometió a cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexanos 50 a 80%, para dar ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (2,6 g, 68%) como un sólido. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1,04 - 1,21 (1H, m), 1,38 - 1,52 (12H, m), 1,87 - 2,19 (7H, m), 2,31 (1H, d ancho), 2,36 - 2,49 (m, 1H), 2,95 (2H, t), 3,45 - 3,61 (m, 1H), 4,24 (2H, t), 4,34 - 4,52 (1H, m), 7,92 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H]+ = 474.

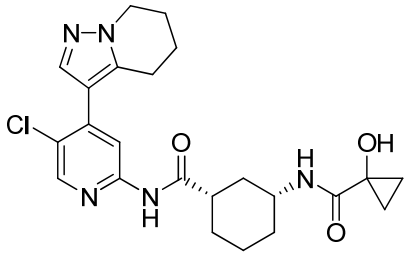
Ejemplo 31b: (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M; 3,2 mL, 13 mmol) a una suspensión agitada de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1 g, 2,11 mmol) en MeOH (4 mL) y DCM (4 mL). La suspensión de reacción se tornó una solución transparente. La reacción se agitó a temp. amb. durante 2 h y luego se concentró bajo presión reducida para dar 1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida aislada como la sal diclorhidrato (0,91 g, 97%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-

d_6, 27 °C) 1,12 - 1,39 (3H, m), 1,50 (1H, q), 1,77 - 1,90 (4H, m), 1,90 - 2,10 (4H, m), 2,57 - 2,69 (1H, m), 2,81 (2H, t), 2,95 - 3,09 (1H, m), 4,14 (2H, t), 7,77 (1H, s), 7,99 - 8,21 (4H, m), 8,39 (1H, s), 10,67 (1H, s). Protones de HCl adicionales bajo un singulete ancho a 5,61 ppm. m/z (ES+), [M+H]+ = 374.

Ejemplo 32: (1S,3R)-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)-3-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)ciclohexancarboxamida



Se agregó HATU (140 mg, 0,37 mmol) a una solución de diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (150 mg, 0,34 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 31b), ácido 1-hidroxiciclopropancarboxílico (34 mg, 0,34 mmol), DIPEA (0,18 mL, 1,0 mmol) y DMF (1,2 mL). La reacción se agitó a temp. amb. durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice gradiente de elución EtOAc en hexano 80 a 100%, para dar (1S,3R)-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)-3-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)ciclohexancarboxamida (61 mg, 40%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1,00 - 1,09 (m, 2H), 1,19 - 1,31 (1H, m), 1,34 - 1,40 (2H,

m), 1,42 - 1,59 (3H, m), 1,88 - 2,17 (7H, m), 2,30 (1H, d ancho), 2,44 - 2,58 (1H, m), 2,83 (1H, s), 2,90 - 2,99 (2H, m), 3,83 - 3,95 (1H, m), 4,24 (2H, t), 6,83 (1H, d), 7,94 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,46 (1H, s ancho).

m/z: ES+ [M+H]+ 458.

Rotación óptica:

Concentración: 0,1 g/dL

Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 20 °C.

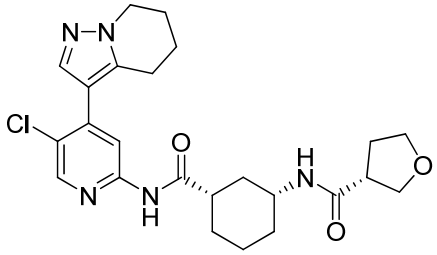
Longitud del recorrido: 10 cm

Volumen de la celda: 1 mL

Solvente: DMSO

[□] = +105,4

Ejemplo 33: (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-3-carboxamida



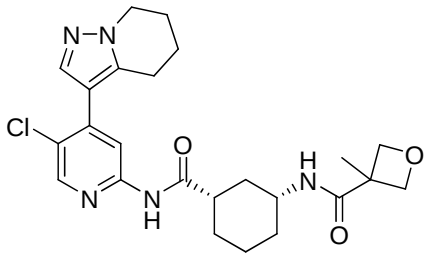
Se agregó HATU (140 mg, 0,37 mmol) a una solución de diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (150 mg, 0,34 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 31b), ácido (R)-tetrahidrofuran-3-carboxílico (43 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,18 mL, 1,0 mmol) y DMF (1,2 mL). La reacción se agitó a temp. amb. durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio,

se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en hexano 80 a 100%, para dar (R)-***N***-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (77 mg, 49%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1,10 - 1,29 (1H, m), 1,36 - 1,58 (3H, m), 1,84 - 2,04 (5H, m), 1,85 - 2,05 (5H, m), 2,06 - 2,21 (4H, m), 2,25 (1H, d ancho), 2,41-2,55 (1H, m), 2,82 - 2,97 (4H, m), 3,76 - 3,99 (4H, m), 4,23 (2H, t), 5,66 (1H, d), 7,92 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,21 - 8,33 (2H, m). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 472.

Rotación óptica:

Concentración:	0,1 g/dL
Lámpara:	Sodio
Longitud de onda:	589 nm
Temperatura:	20 °C.
Longitud del recorrido:	10 cm
Volumen de la celda:	1 mL
Solvente:	DMSO
[□] =	+79,7

Ejemplo 34: *N*-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)-3-metiloxetan-3-carboxamida

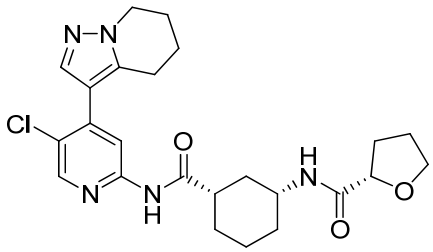


Se agregó HATU (140 mg, 0,37 mmol) a una solución de diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-

tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (150 mg, 0,34 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 31b), ácido 3-metiloxetan-3-carboxílico (43 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,18 mL, 1,0 mmol) y DMF (1,2 mL). La reacción se agitó a temp. amb. durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo gradient EtOAc en hexano 80 a 100%, para dar ***N***-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)-3-metiloxetan-3-carboxamida (71 mg, 45%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1,17 - 1,33 (1H, m), 1,42 - 1,62 (6H, m), 1,86 - 2,16 (7H, m), 2,21 - 2,34 (1H, m), 2,44 - 2,57 (1H, m), 2,90 - 2,99 (1H, m), 3,89 - 4,02 (1H, m), 4,24 (2H, t), 4,46 (2H, d), 4,84 - 4,89 (2H, m), 5,86 (1H, d), 7,91 (1H, s), 8,09 (1H, s ancho), 8,19 (1H, s), 8,28 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 472.

Rotación óptica:
Concentración: 0,1 g/dL
Lámpara: Sodio
Longitud de onda: 589 nm
Temperatura: 20 °C.
Longitud del recorrido: 10 cm
Volumen de la celda: 1 mL
Solvente: DMSO
[□] = +64,2

Ejemplo 35: (S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida



Se agregó HATU (140 mg, 0,37 mmol) a una solución de diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (150 mg, 0,34 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 31b), ácido (S)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (43 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,18 mL, 1,0 mmol) y DMF (1,2 mL). La reacción se agitó a temp. amb. durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en hexano 80 a 100%, para dar (S)-***N***-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida (41 mg, 26%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1,12 - 1,26 (1H, m), 1,35 - 1,57 (3H, m), 1,79 - 2,15 (10H, m), 2,20 - 2,35 (2H, m), 2,41 - 2,53 (1H, m), 2,94 (2H, t), 3,81 - 3,96 (3H, m), 4,23 (2H, t), 4,33 (1H, dd), 6,60 (1H, d), 7,92 (1H, s), 8,26 (2H, s), 8,36 (1H, s ancho). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 472.

Rotación óptica:

Concentración: 0,1 g/dL

Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 20 °C.

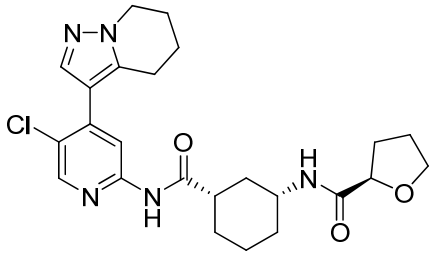
Longitud del recorrido: 10 cm

Volumen de la celda: 1 mL

Solvente: DMSO

[□] = +54,1

Ejemplo 36: (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida

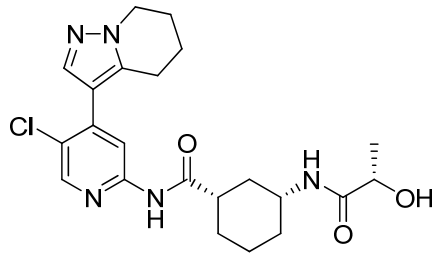


Se agregó HATU (140 mg, 0,37 mmol) a una solución de diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (150 mg, 0,34 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 31b), ácido (R)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (43 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,18 mL, 1,0 mmol) y DMF (1,2 mL). La reacción se agitó a temp. amb. durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en hexano 80 a 100%, para dar (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida (55 mg, 35%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1,13 - 1,37 (1H, m), 1,37 - 1,58 (3H, m), 1,82 - 2,17 (11H, m), 2,20 - 2,36 (2H, m), 2,51 (1H, s ancho),

2,90 - 3,00 (1H, m), 3,81 - 3,98 (3H, m), 4,25 (2H, t), 4,33 (1H, dd), 6,62 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,27 - 8,31 (1H, s), 8,78 (1H, s ancho). *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

Rotación óptica:
Concentración: 0,1 g/dL
Lámpara: Sodio
Longitud de onda: 589 nm
Temperatura: 20 °C.
Longitud del recorrido: 10 cm
Volumen de la celda: 1 mL
Solvente: DMSO
[□] = +46,5

Ejemplo 37: (1S,3R)-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)-3-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexancarboxamida

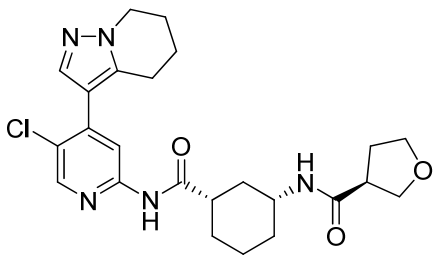


Se agregó HATU (140 mg, 0,37 mmol) a una solución de diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (150 mg, 0,34 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 31b), ácido (S)-2-hidroxipropanoico (0,033 g, 0,37 mmol), DIPEA (0,18 mL, 1,0 mmol) y DMF (1,2 mL). La reacción se agitó a temp. amb. durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante

se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud) usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio, pH 10) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían producto se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)-3-((S)-2-hidroxipropanamido)ciclohexancarboxamida (0,066 g, 44%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1,15 - 1,31 (1H, m), 1,39 - 1,59 (6H, m), 1,87 - 2,17 (8H, m), 2,28 (1H, d ancho), 2,48 - 2,61 (1H, m), 2,96 (2H, t), 3,84 - 3,98 (1H, m), 4,20 - 4,28 (3H, m), 6,43 (1H, d), 7,95 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,96 (1H, s ancho). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 446.

Rotación óptica:
Concentración: 0,1 g/dL
Lámpara: Sodio
Longitud de onda: 589 nm
Temperatura: 20 °C.
Longitud del recorrido: 10 cm
Volumen de la celda: 1 mL
Solvente: DMSO
[□] = +56,6

Ejemplo 38: (S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-3-carboxamida



Se agregó HATU (140 mg, 0,37 mmol) a una solución de diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (150 mg, 0,34 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 31b), ácido (S)-tetrahidrofuran-3-carboxílico (43 mg, 0,37 mmol) DIPEA (0,18 mL, 1,0 mmol) y DMF (1,2 mL). La reacción se agitó a temp. amb. durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en hexano 80 a 100%, para dar (S)-***N***-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (70 mg, 44%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1,09 - 1,26 (m, 1H), 1,38 - 1,59 (m, 3H), 1,87 - 2,05 (m, 5H), 2,07 - 2,21 (m, 4H), 2,29 (1H, d), 2,38 - 2,58 (1H, m), 2,82 - 2,99 (4H, m), 3,78 - 4,00 (4H, m), 4,24 (2H, t), 5,63 (1H, d), 7,92 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,40 (1H, s ancho). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 472.

Rotación óptica:

Concentración: 0,1 g/dL

Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 20 °C.

Longitud del recorrido: 10 cm

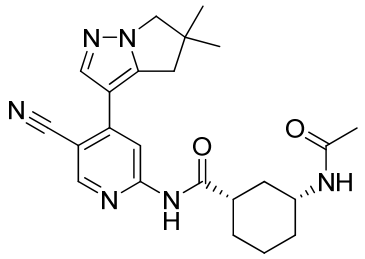
Volumen de la celda: 1 mL

Solvente: DMSO

[□] = +60,4

Ejemplo 39: (1S,3R)-3-acetamido-N-(5-ciano-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-

2-il)ciclohexancarboxamida

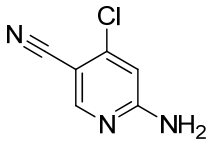


Se combinó 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (195 mg, 0,57 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 14), (1S,3R)-3-acetamido-N-(4-cloro-5-cianopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (184 mg, 0,57 mmol), carbonato de cesio (561 mg, 1,72 mmol), dioxano (4,3 mL) y agua (1,4 mL) en un balón de 100 mL para dar una solución incolora. La solución se purgó con nitrógeno durante 15 min, y se agregó precatalizador X-Phos de 2da generación (33 mg, 0,04 mmol). La reacción se calentó a 95 °C bajo nitrógeno durante 1 hora, luego se enfrió y se diluyó con DCM (50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 mL) antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash en columna, gradiente de elución metanol en DCM 0 a 10%. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó nuevamente por HPLC en fase reversa (columna de 15 g RediSep Rf Gold(R) HP C18 en fase reversa de Teledyne Isco, sílice de 10-40µ), gradiente de elución acetonitrilo en agua 0 a 80%. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-ciano-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (59 mg, 24%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0,99 - 1,19 (1H, m), 1,21 - 1,40 (9H. m), 1,73 - 1,84 (6H, m),

1,90 (1H, s ancho), 2,60 - 2,73 (1H, m), 2,95 (2H, s), 3,49 - 3,67 (1H, m), 3,97 (2H, s), 7,74 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,72 (1H, s), 10,90 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 421.

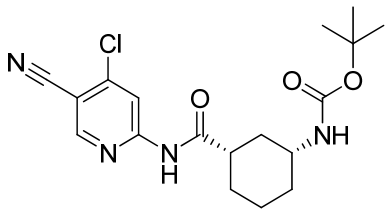
Los procedimientos para preparar el material de partida (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-cloro-5-cianopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de 6-amino-4-cloronicotinonitrilo



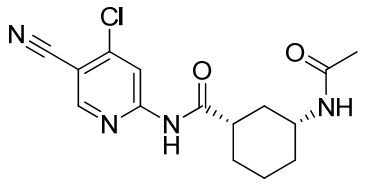
Una mezcla desgasificada de dicianozinc (0,57 g, 4,8 mmol), 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina (1,00 g, 4,82 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,28 g, 0,24 mmol), y DMF (12 mL) se sometió a condiciones de microondas (170 °C, 2 min). La reacción se enfrió y se purificó directamente por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexanos 0 a 70%. Las fracciones con producto se combinaron y se concentró bajo presión reducida. El aceite amarillo resultante se purificó nuevamente usando las mismas condiciones descritas precedentemente para dar 6-amino-4-cloronicotinonitrilo (0,47 g, 64%) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 6,63 (1H, s), 7,34 (2H, s ancho), 8,38 (1H, s). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 95,59 (1C, s) 107,12 (1C, s) 116,17 (1C, s) 143,41 (1C, s) 154,87 (1C, s) 162,32 (1C, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 154.

Preparación de ((1R,3S)-3-((4-cloro-5-cianopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se agregó 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (0,23 mL, 1,7 mmol) a una solución de ácido (1S,3R)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (310 mg, 1,27 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 2) en DCM (5,5 mL) a temp. amb., para dar una solución incolora. La reacción se mantuvo bajo estas condiciones durante 2 h, y esta reacción se agregó directamente a una solución de 6-amino-4-cloronicotinonitrilo (178 mg, 1,16 mmol) y piridina (0,37 ml, 4,6 mmol) en DCM (11 mL) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temp. amb. y se mantuvo bajo estas condiciones durante 18 h. La reacción luego se diluyó con DCM y se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución metanol en DCM 0 a 10%. El material resultante se purificó nuevamente por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexanos 0 a 100%, para dar ((1R,3S)-3-((4-cloro-5-cianopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (330 mg, 75%) como un sólido blanco. *m/z*: ES+ $[M+Na^+]$+ 401.

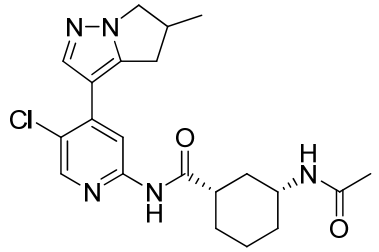
Preparación de (1S,3R)-3-acetamido-N-(4-cloro-5-cianopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M; 1,5 mL, 44 mmol) a una solución de ((1R,3S)-3-((4-cloro-5-cianopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (330 mg, 0,87 mmol) en MeOH (2,9 mL) bajo nitrógeno para dar una solución incolora. Luego de 2 h, la reacción

se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco (302 mg). Este sólido se disolvió en DCM (4,8 mL) y se agregó trietilamina (0,61 mL, 4,4 mmol) y anhídrido acético (123 µL, 1,31 mmol). La reacción se agitó a temp. amb. durante 2 h y luego se diluyó con DCM. La mezcla de reacción se lavó con agua (30 mL), y cloruro de sodio acuoso saturado (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución metanol en DCM 0 a 10% luego metanol en acetato de etilo isocrático 10%, para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-cloro-5-cianopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (184 mg, 66%) como un sólido blanco. ***m/z***: ES+ [M+H]+ 321.

Ejemplo 40: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



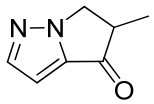
Mezcla de los Ejemplos 41 y 42, relación desconocida

Se agregó anhídrido acético (0,20 mL, 2,2 mmol) a una solución agitada de (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (670 mg, 1,79 mmol), trietilamina (0,52 mL, 3,8 mmol) y ***N,N***-dimetilpiridin-4-amina (11 mg, 0,09 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temp. amb. durante 18 h. La mezcla se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX, y el producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M. Las fracciones con producto se concentraron bajo

presión reducida. El producto resultante crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, usando un gradiente de elución de EtOAc en heptano 0 a 100% seguido por MeOH en EtOAc isocrático 10%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (693 mg, 93%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,05 - 1,11 (1H, m), 1,23 (3H, d), 1,27 - 1,38 (3H, m), 1,72 - 1,81 (6H, m), 1,89 (1H, d ancho), 2,52 - 2,63 (1H, m), 2,67 (1H, dd), 3,13 - 3,19 (1H, m), 3,20 - 3,28 (1H, m), 3,50 - 3,63 (1H, m), 3,76 (1H, dd), 4,27 - 4,37 (1H, m), 7,75 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,55 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 416.

Los procedimientos usados para preparar el material de partida (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

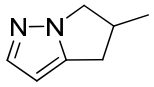
Preparación de 5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-4-ona



Se agregó n-butillitio en hexano (1,6 M; 49,9 mL, 79,8 mmol) por goteo a 2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico ácido (4,92 g, 31,9 mmol) en THF (150 mL) a -78 °C durante un periodo de 20 minutos bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a -78 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción luego se calentó a -45°C y se mantuvo bajo estas condiciones durante 30 minutos antes de dejarse calentar hasta 15 °C. La reacción luego se volcó directamente sobre NH_4Cl acuoso saturado helado (100 mL). La mezcla se diluyó con Et_2O (100 mL), las fases se

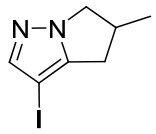
separaron, y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 50%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar 5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-4-ona (1,3 g, 30%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 21°C) 1,45 (3H, d), 3,27 - 3,38 (1H, m), 4,09 (1H, dd), 4,74 (1H, dd), 6,65 (1H, d), 7,79 (1H, d).

Preparación de 5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol



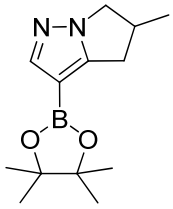
Se agregó hidrato de hidrazina (2,28 mL, 47,0 mmol) a una solución agitada de 5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-4-ona (1,28 g, 9,40 mmol) en dietilenglicol (26,8 mL, 282 mmol). La solución resultante se agitó a 180 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se dejó enfriar levemente. Se agregó hidróxido de potasio (1,85 g, 32,9 mmol) cuidadosamente a la mezcla, y la suspensión resultante se agitó a 150 °C durante 2 h. La mezcla luego se dejó enfriar antes de eluirse con agua, se acidificó con HCl 2 M diluido hasta pH 4,5, y se extrajo con Et_2O (5 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 × 20 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar 5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,98 g, 86%) como un aceite transparente incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,28 (3H, d), 2,39 - 2,54 (1H, m), 2,99 - 3,16 (2H, m), 3,66 - 3,76 (1H, m), 4,23 - 4,33 (1H, m), 5,92 (1H, d), 7,48 (1H, d).

Preparación de 3-iodo-5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol



Se agregó NIS (1,81 g, 8,04 mmol) en porciones a 5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,89 g, 7,31 mmol) en acetonitrilo (15 mL) a temp. amb. bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó en forma secuencial con agua (20 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (10 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 3-iodo-5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (1,8 g, 99 %) como un aceite anaranjado. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,28 (3H, d), 2,43 (1H, dd), 3,00 (1H, dd), 3,06 - 3,14 (1H, m), 3,79 (1H, dd), 4,36 (1H, dd), 7,46 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 249.

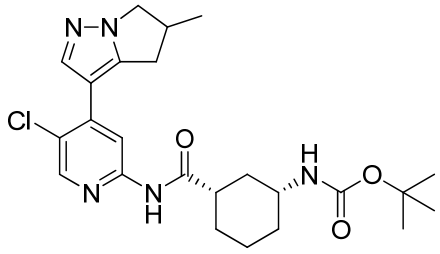
Preparación de 5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol



Se agregó complejo cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio en THF (1,3 M; 6,85 mL, 8,91 mmol) por goteo a 3-iodo-5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (1,7 g, 6,9 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C durante un periodo de 5 minutos bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Luego se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,10 mL, 10,3 mmol) por goteo a la mezcla manteniendo la temperatura interna a

0 °C. La mezcla de reacción luego de dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche antes de eluirse con EtOAc (50 mL) y se lavó en forma secuencial con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL), agua (50 mL), y cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar 5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (1,5 g, 87%) como un aceite color marrón pálido que cristalizó. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 22 °C) 1,26 (3H, d), 1,29 (12H, s), 2,57 (1H, dd), 3,01 - 3,22 (2H, m), 3,64 - 3,75 (1H, m), 4,27 (1H, ddd), 7,76 (1H, s).

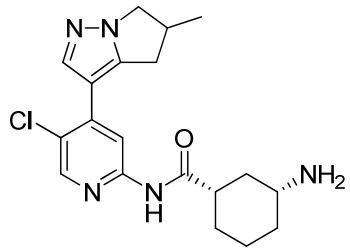
Preparación de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de tert-butilo



Se agregó precatalizador XPhos de 2da generación (0,25 g, 0,31 mmol) a una mezcla desgasificada de 5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (1,03 g, 3,75 mmol), ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,5 g, 3,13 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 10) y fosfato de potasio dibásico (1,63 g, 9,38 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (3 mL). La mezcla resultante se desgasificó y se agitó a 90 °C durante 18 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción luego se dejó enfriar a temp. amb., se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó en forma secuencial con agua (100 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL). El extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El

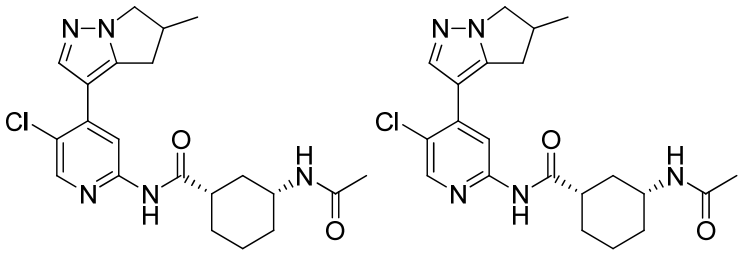
residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 70%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,0 g, 69%) como una espuma amarilla. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO, 30 °C) 1,07 - 1,12 (1H, m), 1,70 - 1,82 (3H, m), 1,85 - 1,93 (1H, m), 2,53 - 2,62 (1H, m), 2,66 (1H, dd), 3,11-3,18 (1H, m), 3,19-3,29 (1H, m), 3,76 (1H, dd), 4,32 (1H, dd), 6,76 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,34 (1H, s), 10,52 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 474.

Preparación de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se disolvió ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,11 g, 2,34 mmol) en DCM (20 mL). Se agregó ácido trifluoroacético (1,8 mL, 23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temp. amb. durante 18 h. La reacción se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,68 g, 77%) como un sólido blanco. *m/z*: ES+ [M+H]+ 374.

Ejemplos 41 y 42: Isómero 1 e isómero 2 de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Ejemplo 41, Isómero 1 Ejemplo 42, Isómero 2

Enantiómeros puros. La configuración del metilo es desconocida para los Ejemplos 41 y 42, pero es opuesta en el Ejemplo 41 vs. Ejemplo 42

Se resolvió (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (670 mg, 1,79 mmol; Ejemplo 40) mediante HPLC preparativa (columna Quiral Technologies IA, sílice de 20 µm, 100 mm de diámetro, 250 mm de longitud), usando una mezcla 70/15/15 de heptano/EtOH/MeOH como eluyentes y una velocidad de flujo de 450 mL/min, las fracciones que contenían los compuestos deseados se concentraron bajo presión reducida para dar el primer isómero en eluir, el isómero 1 de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (356 mg, 48%) y el segundo isómero en eluir, el isómero 2 de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (348 mg, 47%).

Ejemplo 41: Isómero 1 de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida:

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,05 - 1,15 (1H, m), 1,25 (3H, d), 1,26-1,39 (3H, m), 1,72-1,83 (6H, m), 1,90

(1H, d ancho), 2,55 - 2,62 (1H, m), 2,67 (1H, dd), 3,11 - 3,19 (1H, m), 3,21 - 3,28 (1H, m), 3,51 - 3,62 (1H, m), 3,76 (1H, dd), 4,27 - 4,37 (1H, m), 7,75 (1H, d br), 8,00 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,55 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 416.

Ejemplo 42: Isómero 2 de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida:

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,08 - 1,13 (1H, m), 1,24 (3H, d), 1,25 - 1,36 (3H, m), 1,62-1,85 (6H, m), 1,91 (1H, d ancho), 2,52-2,61 (1H, m), 2,67 (1H, dd), 3,13-3,19 (1H, m), 3,21-3,29 (1H, m), 3,51-3,60 (1H, m), 3,76 (1H, dd), 4,32 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,98 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,34 (1H, s), 10,54 (1H, s).

Condiciones analíticas quirales en fase reversa:

Columna: columna Quiral Technologies IA,

Dimensiones de columna: 5µm, 4,6 mm de diámetro, 250 mm de longitud,

Fase móvil A: Heptano

Fase móvil B: EtOH:MeOH 1:1

Gradiente: Fase móvil B isocrática 30%

Velocidad de flujo: 2 mL/min a lo largo de 15 min

Tiempo de retención: 7,9 min, Isómero 1

9,3 min, Isómero 2

e.e. 99,4%, Isómero 1

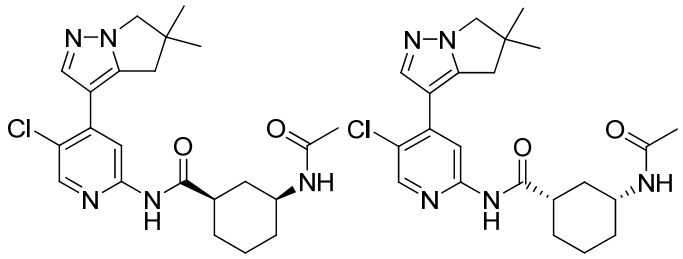
97,6%, Isómero 2

Ejemplo 43: (1R,3S)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

y

(1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-

il)ciclohexancarboxamida (Ejemplo 14)



Ejemplo 43 Ejemplo 14

Se agregó precatalizador XPhos de 2da generación (0,019 g, 0,02 mmol) y carbonato de cesio (0,464 g, 1,42 mmol) a una solución desgasificada de 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (1,6 mL, 0,50 mmol, como una solución 0,106 g/mL en dioxano; preparado de acuerdo con el Ejemplo 14), cis-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,20 g, 0,47 mmol; preparada de acuerdo con los Ejemplos 10 y 12, utilizando ácido cis-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (preparado en el Ejemplo 2, Intermediarios) en lugar de ácido (1S,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico y cloruro de acetilo en lugar de anhídrido acético), 1,4-dioxano (2,6 mL), y agua (0,52 mL). La mezcla resultante se sumergió en un baño de aceite precalentado ajustado a 85 °C. Después de 3 h, se agregaron otros 300 □L de solución de 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,106 g/mL en dioxano) a la reacción color anaranjado claro. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante otros 45 min y luego se enfrió a temp. amb. La reacción se diluyó con cloruro de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (x2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El

residuo amarillo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución 10 a 100% acetato de etilo en hexanos luego metanol en acetato de etilo 0 a 20%, para dar cis-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,147 g, 72%) contaminado con una pequeña cantidad de pinacol diol como un sólido blanco opaco.

Este material se resolvió en sus enantiómeros usando condiciones SFC (Columna: (S,S) Whelk-O1, 5 µm, 21,2 mm de diámetro, 250 mm de longitud, 40 °C de temperatura de columna, 100 bar de presión de salida, 75 mL/min de velocidad de flujo), eluyendo con isopropanol en CO_2 30%, para dar el Ejemplo 14, (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,053 g, 26%), como un sólido espumoso blanco y el Ejemplo 43, (1R,3S)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,061 g, 30%), como un sólido espumoso blanco.

(1R,3S)-3-acetamido-N-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (Ejemplo 43):

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,05 (1H, d), 1,22 - 1,40 (9H, m), 1,78 (6H, s), 1,90 (1H, d), 2,56 - 2,69 (1H, m), 2,89 (2H, s), 3,47 - 3,65 (1H, m), 3,95 (2H, s), 7,74 (1H, d ancho), 7,99 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,54 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

Condiciones de SFC analítica:

Columna: (S,S) Whelk-O1

Dimensiones de columna: 5µm, 4,6 mm de diámetro, 100 mm de longitud,

Temperatura de columna: 40 °C

Fase móvil A: CO_2 (100%)

Fase móvil B: Isopropanol

Gradiente: Fase móvil B isocrática 30%

Velocidad de flujo: 5 mL/min a lo largo de 5 min

Tiempo de retención: 2,92 min, Ejemplo 14

3,54 min, Ejemplo 43

e.e. >98%, Ejemplo 14

95,5%, Ejemplo 43

Rotación óptica para (1R,3S)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (Ejemplo 43)

Concentración: 0,1 g/dL

Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 20 °C

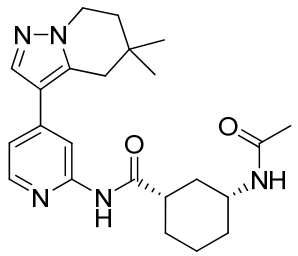
Longitud del recorrido: 10 cm

Volumen de la celda: 1 mL

Solvente: DMSO

[□] = -60,6

Ejemplo 44: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

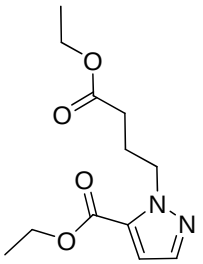


Se agregó anhídrido acético (0,022 mL, 0,23 mmol) a una solución agitada de (1S,3R)-3-amino-***N***-(4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (70 mg, 0,19 mmol), trietilamina

(0,056 mL, 0,40 mmol), y ***N*,*N***-dimetilpiridin-4-amina (1,2 mg, 9,5 µmol) en DCM (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temp. amb. durante 4 h, y la reacción cruda se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M y las fracciones que contenían producto se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (44 mg, 56%) como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,04 (6H, s), 1,06 - 1,15 (1H, m), 1,32 - 1,38 (3H, m), 1,66 - 1,82 (6H, m), 1,83 - 1,94 (3H, m), 2,58 - 2,64 (1H, m), 2,78 (2H, s), 3,54 - 3,62 (1H, m), 4,14 (2H, t), 7,16 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,84 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,24 (1H, d), 10,34 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 410.

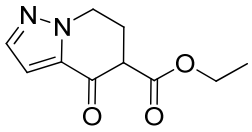
Los procedimientos para preparar el material de partida (1S,3R)-3-amino-***N***-(4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de 1-(4-etoxi-4-oxobutil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



Se agregó 4-bromobutanoato de etilo (10 mL, 71 mmol) a una mezcla agitada de 1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (9,9 g, 71 mmol) y carbonato de potasio (11,7 g, 84,8 mmol) en DMF (70 mL). La mezcla se agitó a temp. amb. durante 24 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo en pentano 20% para dar el 1-(4-etoxi-4-oxobutil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo deseado (9,0 g, 50%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,24 (3H, t), 1,38 (3H, t), 2,11 - 2,25 (2H, m), 2,25 - 2,38 (2H, m), 4,12 (2H, q), 4,34 (2H, q), 4,63 (2H, t), 6,83 (1H, d), 7,47 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 255. También se aisló 1-(4-etoxi-4-oxobutil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (8 g, 44,5 %).

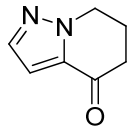
Preparación de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-5-carboxilato de etilo



Se agregó tert-butóxido de potasio (1,39 g, 12,4 mmol) a una solución en agitación de 1-(4-etoxi-4-oxobutil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (2,1 g, 8,3 mmol) en tolueno (20 mL). La mezcla se agitó a temp. amb. durante 10 minutos y luego se calentó a 110 °C, para formar un precipitado espeso. La mezcla se calentó bajo estas condiciones durante

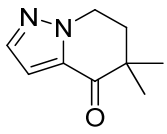
30 minutos y luego se enfrió a temp. amb. antes de acidificarse con HCl diluido y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-5-carboxilato de etilo (1,7 g, 99%) como un sólido. *m/z*: ES+ [M+H]+ 209.

Preparación de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-4(5H)-ona



Se agregó cloruro de litio (0,458 g, 10,8 mmol) a una solución agitada de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-5-carboxilato de etilo (1,5 g, 7,2 mmol) en DMSO (15 mL). La mezcla se calentó a 120 °C durante 24 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se combinaron y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano 50% para dar 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-4(5H)-ona (0,90 g, 92%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 2,26 - 2,45 (2H, m), 2,65 - 2,75 (2H, m), 4,35 - 4,45 (2H, m), 6,87 (1H, d), 7,55 (1H, d).

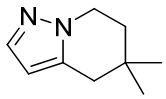
Preparación de 5,5-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-4(5H)-ona



Se agregó hidruro de sodio (60 % en peso en aceite mineral; 705 mg, 17,6 mmol) a una solución de 6,7-

dihidropirazolo[1,5-a]piridin-4(5H)-ona (800 mg, 5,88 mmol) en DMF (5,0 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 minutos bajo estas condiciones y luego se agregó iodometano (1,10 mL, 17,6 mmol). El baño de hielo se retiró, y la reacción se mantuvo bajo estas condiciones durante 18 h. Se agregó agua, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso diluido hasta pH 7. La reacción luego se extrajo con éter (3x), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano 30% para dar 5,5-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-4(5H)-ona (800 mg, 83%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,27 (6H, s), 2,06 - 2,26 (2H, m), 4,32 - 4,5 (2H, m), 6,86 (1H, d), 7,54 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 165.

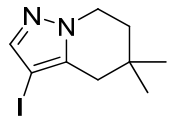
Preparación de 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina



Se agregó hidrato de hidrazina (1,18 mL, 24,4 mmol) a una solución agitada de 5,5-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]piridin-4(5H)-ona (800 mg, 4,87 mmol) disuelta en dietilenglicol (10 mL, 105 mmol). La solución resultante se agitó a 180 °C durante 1 hora. La reacción luego se retiró del calentamiento, y se agregó hidróxido de potasio (957 mg, 17,1 mmol) cuidadosamente a la mezcla. La suspensión resultante se agitó a 170 °C durante 2 h. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó hasta pH 5 con ácido clorhídrico acuoso diluido (2N), y se extrajo con Et_2O (5 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL) y luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo

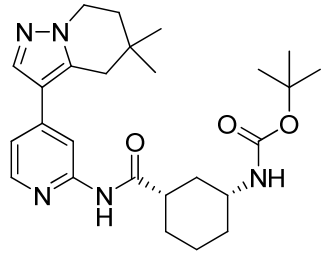
presión reducida para dar 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (650 mg, 89%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,05 (6H, s), 1,66 - 1,97 (2H, m), 2,57 (2H, s), 4,15 (2H, t), 5,92 - 5,94 (1H, m), 7,44 (1H, d).

Preparación de 3-iodo-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina



Se agregó NIS (1,07 g mg, 4,76 mmol) a una solución agitada de 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (650 mg, 4,33 mmol) disuelta en acetonitrilo (10 mL) a 23 °C. La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó en forma secuencial con agua (2 x 20 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar 3-iodo-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina cruda (1,1 g, 92%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,07 (6H, s), 1,80 (2H, t), 2,43 (2H, s), 4,24 (2H, t), 7,48 (1H, s).

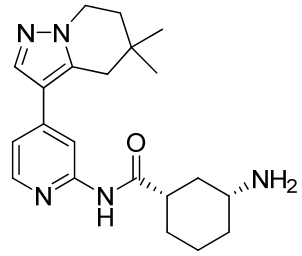
Preparación de ((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se agregó dicloro[1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (44 mg, 0,070 mmol) a una solución desgasificada de ((1R,3S)-3-((4-(4,4,5,5-

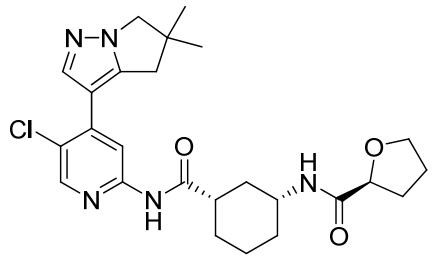
tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 0,67 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 16), 3-iodo-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (242 mg, 0,88 mmol), y fosfato de potasio tribásico (429 mg, 2,02 mmol), en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 18 h. La reacción cruda se enfrió y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones que contenían producto se concentraron bajo presión reducida para dar un producto crudo como un aceite marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 100%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar ((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (170 mg, 54%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,03 (6H, s), 1,04 - 1,15 (1H, m), 1,21 - 1,41 (12H, m), 1,72 - 1,81 (3H, m), 1,83 - 1,92 (3H, m), 2,53 - 2,62 (1H, m), 2,65 - 2,69 (2H, m), 4,16 (2H, t), 6,76 (1H, d ancho), 7,76 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,29 (1H, d), 10,43 (1H, s). Multiplete ancho (1H) bajo base de pico HOD a 3,3 ppm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 468.

Preparación de (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó ácido trifluoroacético (1 mL) a ((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (170 mg, 0,36 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temp. amb. durante 6 h. La reacción luego se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 2 M. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con (amoníaco en metanol 1%) en DCM 7% para dar (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (70 mg, 52%) como un sólido. *m/z*: ES+ [M+H]+ 368.

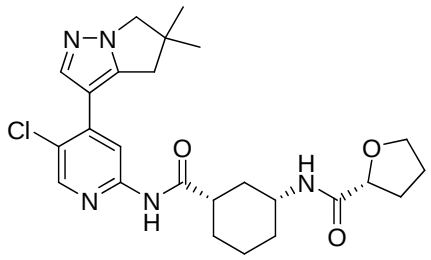
Ejemplo 45: (S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida



Se agregó HATU (118 mg, 0,31 mmol) a una solución de ácido (S)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (0,03 mL, 0,31 mmol), (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-

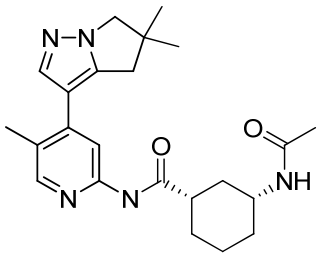
dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (100 mg, 0,26 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 14) y trietilamina (0,11 mL, 0,77 mmol) en DMA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temp. amb. durante 16 h y luego se detuvo con agua (20 mL). La mezcla se extrajo con DCM (50 mL), y la fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud) usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar (S)-***N***-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida (59 mg, 47%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,19 - 1,36 (9H, s), 1,49 (1H, q), 1,70 (1H, d), 1,74 - 1,89 (6H, m), 2,02 - 2,16 (1H, m), 2,58 - 2,68 (1H, m), 2,90 (2H, s), 3,63 (1H, dd), 3,75 (1H, q), 3,89 (1H, q), 3,95 (2H, s), 4,17 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,31 - 8,38 (1H, m), 10,55 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 486.

Ejemplo 46: (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida



Se agregó HATU (118 mg, 0,31 mmol) a una solución de ácido (R)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (0,03 mL, 0,31 mmol), (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (100 mg, 0,26 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 14) y trietilamina (0,11 mL, 0,77 mmol) en DMA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temp. amb. durante 16 h y luego se detuvo con agua (20 mL). La mezcla se extrajo con DCM (50 mL), y la fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud) usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta secar para dar (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida (61 mg, 49%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,20 - 1,37 (9H, s), 1,49 (1H, q), 1,70 (1H, d), 1,75 - 1,9 (6H, m), 2,04 - 2,16 (1H, m), 2,58 - 2,68 (1H, m), 2,90 (2H, s), 3,58 - 3,67 (1H, m), 3,75 (1H, q), 3,89 (1H, q), 3,95 (2H, s), 4,17 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,55 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 486.

Ejemplo 47: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-metilpiridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (94 mg, 0,26 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 23) a una solución de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-iodo-5-metilpiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (100 mg, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (2,1 mL) y agua (0,4 mL) para dar una solución incolora. La solución se purgó con nitrógeno durante 10 min, y luego se agregó carbonato de cesio (244 mg, 0,75 mmol) y precatalizador XPhos de 2da generación (19,6 mg, 0,02 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 7 hr y luego se enfrió a temp. amb. La reacción se diluyó con EtAOc (50 mL) y luego se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con MeOH en DCM 0 a 10%, para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-metilpiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (37 mg, 36%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,00 - 1,16 (1H, m), 1,27 (9H, s), 1,78 (6H, s), 1,85 - 1,96 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,55 - 2,65 (1H, m), 2,86 (2H, s), 3,88 - 3,97 (2H, m), 7,75 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,13 (1H, s), 10,45 (1H, s ancho). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 410.

Rotación óptica:

Concentración: 0,1 g/dL

Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 25 °C

Longitud del recorrido: 10 cm

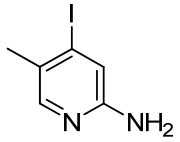
Volumen de la celda: 1 mL

Solvente: DMSO

[□] = +39,7

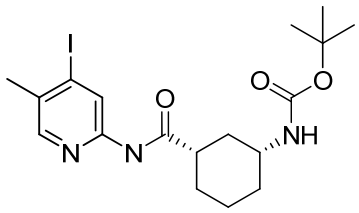
Los procedimientos usados para preparar el material de partida (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-iodo-5-metilpiridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de 4-iodo-5-metilpiridin-2-amina



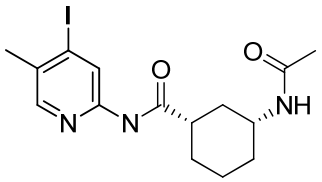
Una suspensión blanca de 2-fluoro-4-iodo-5-metilpiridina (3,00 g, 12,7 mmol) e hidróxido de amonio acuoso concentrado (3,5 mL, 90 mmol) en DMSO (17 mL) se sometió a condiciones de microondas (140 °C, 4 h) y luego se enfrió. La reacción se diluyó con EtOAc y agua, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), y las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH en DCM 0 a 10%, para dar 4-iodo-5-metilpiridin-2-amina (800 mg, 27%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 2,13 (s, 3 H) 5,81 (s, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H). *m/z*: ES+ [M+H]+ 235.

Preparación de ((1R,3S)-3-((4-iodo-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



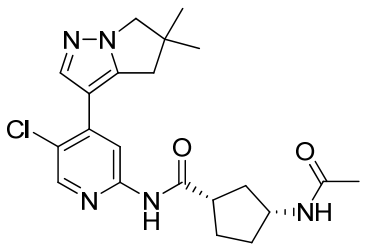
Se agregó 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (0,24 mL, 1,8 mmol) a una solución de ácido (1S,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (321 mg, 1,32 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 2) en DCM (2,8 mL) para dar una solución incolora. La solución se agitó a temp. amb. durante 2 h y luego se agregó una solución de 4-iodo-5-metilpiridin-2-amina (281 mg, 1,2 mmol) y piridina (0,24 mL, 3,0 mmol) en DCM (2,8 mL) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temp. amb. y se agitó bajo estas condiciones 3 h antes de eluirse con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua, y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH en DCM 0 a 10%, para dar ((1R,3S)-3-((4-iodo-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (530 mg, 96%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,02 - 1,13 (1H, m), 1,44-1,53 (3H, m), 1,38 (9H, s), 1,65 - 1,80 (3H, m), 1,87 (1H, d ancho), 2,29 (3H, s), 2,52 - 2,61 (1H, m), 3,19 - 3,34 (1H, m), 6,78 (1H, d ancho), 8,16 (1H, s), 8,61 (1H, s), 10,43 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 460.

Preparación de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-iodo-5-metilpiridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó ácido clorhídrico dioxano (4 M; 2,1 mL, 8,6 mmol) a ((1R,3S)-3-((4-iodo-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (393 mg, 0,86 mmol) en MeOH (4,3 mL) para dar una solución incolora. La reacción se agitó a temp. amb. durante 4 h, para dar una mezcla blanca. La reacción se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco. Se agregó TEA (0,60 mL, 4,3 mmol) y anhídrido acético (0,16 mL, 1,7 mmol), y la reacción se agitó a temp. amb. durante 1 hora. La mezcla luego se diluyó con DCM, y se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH en DCM 0 a 10% para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-iodo-5-metilpiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (100 mg, 29%) como un aceite traslúcido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,04 - 1,13 (1H, m), 1,19 - 1,39 (3H, m), 1,69 - 1,81 (6H, m), 1,86 (1H, d ancho), 2,29 (3H, s), 2,55 - 2,61 (1H, m), 3,41 - 3,62 (1H, m), 7,75 (1H, d ancho), 8,16 (1H, s), 8,61 (1H, s), 10,45 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 402.

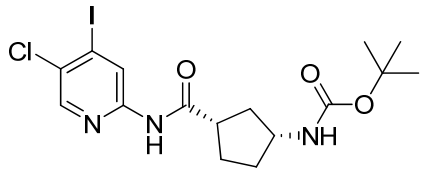
Ejemplo 48: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclopentancarboxamida



Se agregó anhídrido acético (0,25 mL, 2,67 mmol) a (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclopentancarboxamida (500 mg, 1,34 mmol) y TEA (0,64 mL, 4,6 mmol) en DCM (10 mL) y MeOH (2 mL) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temp. amb. durante 6 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM y se lavó en forma secuencial con cloruro de amonio acuoso saturado y agua antes de secarse sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters SunFire, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclopentancarboxamida (340 mg, 61%) como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO, 30°C) 1,28 (6H, s), 1,45 - 1,51 (1H, m), 1,62 (1H, dt), 1,79 (3H, s), 1,81 - 1,89 (3H, m), 2,15 (1H, dt), 2,90 (2H, s), 3,00 (1H, dq), 3,95 (2H, s), 4,04 (1H, dq), 7,90 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,58 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 416.

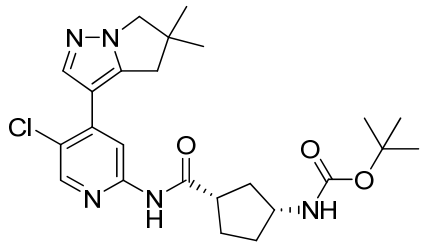
Los procedimientos usados para preparar el material de partida (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclopentancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo



Se agregó T_3P (≥50 % en peso en acetato de etilo; 2,60 mL, 4,36 mmol) a una solución de 5-cloro-4-iodopiridin-2-amina (694 mg, 2,18 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 2), ácido (1S,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentancarboxílico (500 mg, 2,18 mmol) y piridina (0,71 mL, 8,7 mmol) en EtOAc (10 mL). La solución resultante se agitó a temp. amb. durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (650 mg, 64%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,39 (9H, s), 1,46 - 1,63 (2H, m), 1,74 - 183 (3H, m), 2,04 - 2,17 (1H, m), 2,90 – 3,00 (1H, m), 3,70 - 3,84 (1H, m), 6,73 - 6,82 (1H, m), 8,39 (1H, s), 8,73 (1H, s), 10,68 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 466.

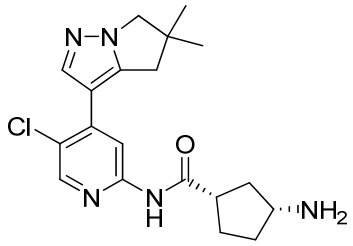
Preparación de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo



Se agregó 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (665 mg, 1,95 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 23) a ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-

il)carbamoil)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (650 mg, 1,40 mmol), precatalizador XPhos de 2da generación (110 mg, 0,14 mmol) y fosfato de potasio dibásico (729 mg, 4,19 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (4 mL) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 85 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó en forma secuencial con agua (2 x 25 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (25 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con EtOAc en heptano 25 a 70%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (600 mg, 91%) como un sólido blanco. *m/z*: ES+ [M+H]+ 474.

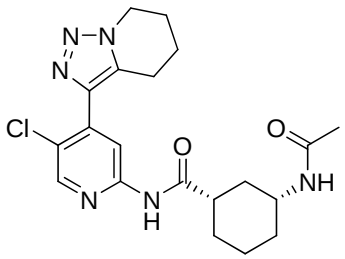
Preparación de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclopentancarboxamida



Se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M; 1,6 mL, 6,3 mmol) lentamente a ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (600 mg, 1,27 mmol) en DCM (10 mL) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temp. amb. durante 4 h y luego se almacenó en el refrigerador durante 72 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM (10 mL) y MeOH (2 mL), y se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M; 1,6 mL, 6,3

mmol) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temp. amb. durante otras 18 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclopentancarboxamida (473 mg, 99%) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 27°C) 1,28 (6H, s), 1,49 (1H, dd), 1,59 (1H, dd), 1,73 (1H, dd), 1,91 (2H, q), 2,04 (1H, td), 2,89 - 2,93 (3H, m), 3,78 - 3,83 (1H, m), 3,95 (2H, s), 8,00 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,34 (1H, s). NH de amida no observado; señal de NH_2 supuesta bajo pico ancho de agua. ***m/z***: ES+ [M+H]+ 374.

Ejemplo 49: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3] triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó dímero metoxi(ciclooctadien)iridio(I) (54 mg, 0,08 mmol) a 4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (100 mg, 0,81 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (312 mg, 2,44 mmol), y 4,4'-di-tert-butil-2,2'-dipiridilo (44 mg, 0,16 mmol) en THF (2 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 3 h. Luego de enfriar, se obtuvieron aproximadamente 2,3 mL de una mezcla de reacción que contenía 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-

[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina cruda como una suspensión. ***m/z***: ES+ $[M+3H-(C(CH_3)_2)_2]+$ 168.

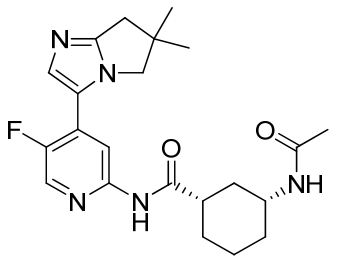
Se agregó 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina cruda (aproximadamente 0,3 mL de la suspensión de reacción precedente) a una mezcla de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (10 mg, 0,02 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 12), Cs_2CO_3 (15 mg, 0,05 mmol) y precatalizador XPhos de 2da generación (1,9 mg, 2,4 µmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,5 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 60 °C y se mantuvo bajo estas condiciones durante 45 minutos. Esta reacción luego se dejó enfriar a temp. amb.

En un recipiente separado la suspensión restante que contenía 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina cruda (aproximadamente 2,0 mL) se agregó a una mezcla de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (70 mg, 0,17 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 12), Cs_2CO_3 (325 mg, 1,00 mmol) y precatalizador XPhos de 2da generación (26 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (16 mL) y agua (4 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 45 minutos. Esta reacción luego se dejó enfriar a temp. amb.

Ambas mezclas de reacción enfriadas se combinaron y luego se diluyó con cloruro de sodio acuoso saturado (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, usando un gradiente de elución de EtOAc en éter de petróleo 0 a 100% seguido por un gradiente de elución de MeOH en EtOAc 0 a 20%. Las fracciones puras se concentraron

bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 0,8% de NH_4HCO_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (20 mg, 25%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz, 21 °C) 1,00 - 1,14 (1H, m), 1,19 - 1,37 (3H, m), 1,68 - 1,81 (6H, m), 1,81 - 1,92 (3H, m), 1,99 - 2,10 (2H, m), 2,56 - 2,70 (1H, m), 2,82 (2H, t), 3,51 - 3,63 (1H, m), 4,42 (2H, t), 7,80 (1H, d), 8,26 (1H, s), 8,48 (1H, s), 10,73 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 417.

Ejemplo 50: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida

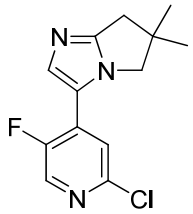


Se agregó anhídrido acético (0,024 mL, 0,26 mmol) por goteo a (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,080 g, 0,22 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1 mg, 11 µmol) y trietilamina (0,093 mL, 0,67 mmol) en DCM (2 mL) a temp. amb. bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temp. amb. durante 4 h. La mezcla de reacción se detuvo con cloruro de amonio acuoso saturado (10 mL), se extrajo con DCM (2 x 10 mL), y

las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,070 g, 79%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,02 - 1,21 (1H, m), 1,22 - 1,38 (9H, m), 1,70 - 1,82 (6H, m), 1,91 (1H, d ancho), 2,54 - 2,65 (1H, m), 2,71 (2H, s), 3,58 (1H, dt), 4,00 (2H, s), 7,44 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,34 (1H, d), 8,38 (1H, d), 10,56 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 414.

Los procedimientos usados para preparar el material de partida (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

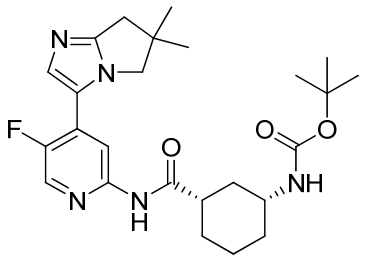
Preparación de 3-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol



Se suspendió 6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol (0,180 g, 1,32 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 22), 2-cloro-5-fluoro-4-iodopiridina (0,476 g, 1,85 mmol), carbonato de cesio (0,474 g, 1,45 mmol), trietilamina (0,368 mL, 2,64 mmol), trifenilfosfina (0,055 g, 0,21 mmol) y diacetoxipaladio (0,024 g, 0,11 mmol) en

1,4-dioxano (5 mL) y se selló en un tubo de microondas. La reacción se sometió a condiciones de microondas (100 °C, 16 h) y se enfrió a temp. amb. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua (3 x 25 mL). La fase orgánica luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 50%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar 3-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol (0,185 g, 53%) como un sólido anaranjado. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1,34 (6H, s), 2,80 (2H, s), 3,93 (2H, s), 7,32 (1H, d), 7,59 (1H, d), 8,26 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 266.

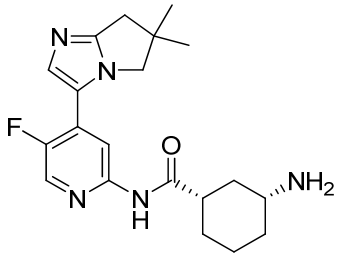
Preparación de ((1R,3S)-3-((4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (43 mg, 0,04 mmol) a 3-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol (100 mg, 0,38 mmol), ((1R,3S)-3-carbamoilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (109 mg, 0,45 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 25), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (44 mg, 0,08 mmol) y carbonato de cesio (368 mg, 1,13 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL). La mezcla se desgasificó durante 5 minutos bajo nitrógeno, y la suspensión resultante se sometió a condiciones de microondas (120 °C, 3 h). La mezcla de

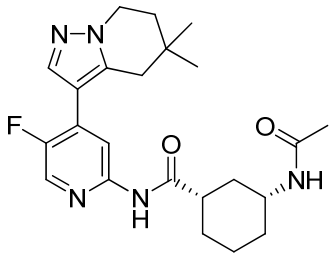
reacción se particionó entre agua (20 mL) y DCM (40 mL). Las fases se separaron usando un cartucho de separación de fases, y la fase orgánica se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 60%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar ((1R,3S)-3-((4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (142 mg, 80%). *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

Preparación de (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida



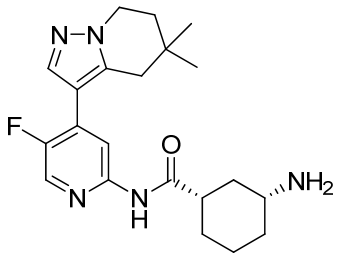
Se disolvió ((1R,3S)-3-((4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,100 g, 0,21 mmol) en DCM (5 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (0,16 mL, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temp. amb. durante 30 min y luego se purificó por cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida semipura como una goma incolora (100 mg). Esta goma se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 372.

Ejemplo 51: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó anhídrido acético (0,088 mL, 0,93 mmol) a una solución agitada de (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (300 mg, 0,78 mmol; descrita en el Ejemplo 51a), trietilamina (0,23 mL, 1,6 mmol) y DCM (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó sílice, y los materiales volátiles se eliminaron por concentración bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con metanol en acetato de etilo 0,5%, para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (300 mg, 90%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,03 (6H, s), 1,02 - 1,14 (1H, m), 1,24 - 1,38 (3H, m), 1,72 - 1,81 (6H, m), 1,86 - 1,91 (3H, m), 2,55 - 2,64 (1H, m), 2,69 (2H, s), 3,52 - 3,64 (1H, m), 4,16 (2H, t), 7,64 - 7,81 (2H, m), 8,19 (1H, d), 8,29 (1H, d), 10,45 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 428.

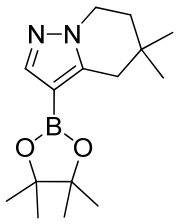
Ejemplo 51a: (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó TFA (2 mL) a una solución de ((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,1 g, 2,27 mmol) en DCM (20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, y luego la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 7N. Las fracciones con producto puro se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-amino-***N***-(4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,87 g, 100%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 22 °C) 1,01 - 1,12 (7H, m), 1,31 - 1,49 (3H, m), 1,83 - 1,99 (5H, m), 2,14 (1H, d), 2,35 (1H, td), 2,66 - 2,85 (3H, m), 4,23 (2H, t), 7,85 (1H, d), 7,99 - 8,18 (2H, m), 8,29 (1H, d). señal de NH_2 no observado y es supuesta bajo pico ancho de agua a 1,66 ppm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 386.

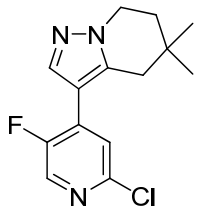
Los procedimientos para preparar el material de partida de ((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo se describen a continuación:

Preparación de 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina



Se agregó complejo cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio en THF (1,3 M; 9,1 mL, 12 mmol) por goteo a 3-iodo-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (2,5 g, 9,1 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 44) en THF (20 mL) bajo nitrógeno a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Luego se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,8 mL, 14 mmol) por goteo, y el baño de hielo se retiró. La reacción se mantuvo bajo estas condiciones durante 18 h y luego se diluyó con Et_2O (20 mL). Esta nueva mezcla se lavó en forma secuencial con cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL), agua (20 mL), y cloruro de sodio acuoso saturado (10 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina cruda (2,5 g, 100%) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,06 (6H, s), 1,29 (12H, s), 1,79 (2H, t), 2,74 (2H, s), 4,16 (2H, t), 7,72 (1H, s).

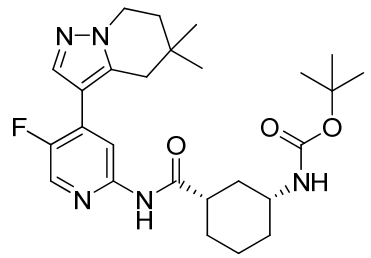
Preparación de 3-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina



Se disolvió 2-cloro-5-fluoro-4-iodopiridina (1,55 g, 6,03 mmol), 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-

a]piridina (2,0 g, 7,2 mmol), precatalizador XPhos de 2da generación (0,48 g, 0,60 mmol) y fosfato de potasio dibásico (3,15 g, 18,1 mmol) en dioxano desgasificado (20 mL) y agua (1 mL) a 21 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (10 mL), y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 50%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar 3-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (1,3 g, 77%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,10 (6H, s), 1,89 (2H, m), 2,68 (2H, s), 4,26 (2H, t), 7,27 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,23 (1H, d). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 280.

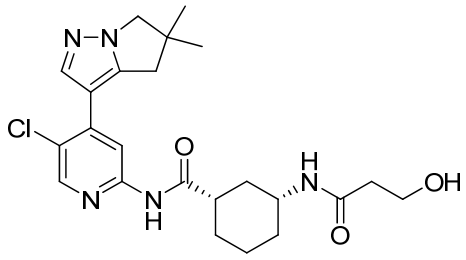
Preparación de ((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,496 g, 0,43 mmol) a 3-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (1,2 g, 4,29 mmol), ((1R,3S)-3-carbamoilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,04 g, 4,29 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 25), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,496 g, 0,86 mmol) y carbonato de cesio (4,19 g, 12,9 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla resultante se

desgasificó durante 5 minutos bajo nitrógeno y luego se sometió a condiciones de microondas (120 °C; 17 h). La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y acetato de etilo (100 mL) antes de filtrarse. Las fases se separaron, y la fase orgánica se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con EtOAc en heptano isocrático 50%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar ((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,1 g, 53%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,03 (6H, s), 1,02 - 1,14 (1H, m), 1,20 - 1,35 (3H, m), 1,39 (9H, s), 1,70 - 1,79 (3H, m ancho), 1,82 - 1,92 (3H, m), 2,54 - 2,63 (1H, m), 2,68 (2H, s), 4,16 (2H, t), 6,76 (1H, d ancho), 7,76 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,29 (1H, d), 10,43 (1H, s). Multiplete 1H bajo pico de agua. *m/z*: ES+ [M+H]+ 486.

Ejemplo 52: (1S,3R)-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-(3-hidroxipropanamido)ciclohexancarboxamida

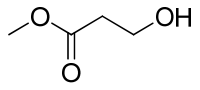


Se agregó ácido trifluoroacético (6,5 µL, 0,080 mmol) a (1S,3R)-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanamido)ciclohexancarboxamida (0,046 g, 0,080 mmol) en DCM (2 mL) a temp. amb. La solución resultante se agitó a temp. amb. durante 1 hora. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de

intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M y las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-(3-hidroxipropanamido)ciclohexancarboxamida (0,032 g, 82%) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,08 - 1,21 (1H, m), 1,34 (6H, s), 1,35 - 1,49 (3H, m), 1,88 - 1,93 (3H, m), 2,10 - 2,37 (2H, m), 2,36 - 2,49 (2H, m), 2,48 - 2,57 (1H, m), 2,95 (2H, s), 3,79 - 3,92 (3H, m), 3,95 (2H, s), 6,56 (1H, d ancho), 8,09 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,89 (1H, s).***m/z***: ES+ [M+H]+ 460.

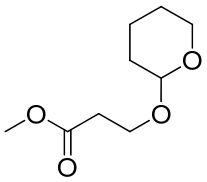
Los procedimientos para preparar el material de partida (1S,3R)-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanamido)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de 3-hidroxipropanoato de metilo



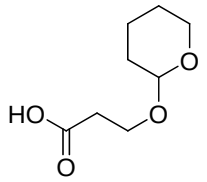
Se agregó oxetan-2-ona (22 mL, 350 mmol) por goteo a una solución agitada de MeOH (300 mL) y ácido sulfúrico (5,6 mL, 104 mmol) a 0 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió nuevamente a 10 °C, y se agregó bicarbonato de sodio (18,1 g, 215 mmol) en porciones (pH = 7 después de la adición). La suspensión resultante se dejó agitar a temp. amb. durante 30 minutos. La mezcla luego se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con DCM y se filtró una segunda vez. El nuevo filtrado se evaporó hasta secar para dar 3-hidroxipropanoato de metilo (35 g, 97%) como un líquido incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 24 °C) 2,41 - 2,45 (1H, m), 2,58 (2H, t), 3,72 (3H, s), 3,89 (2H, t).

Preparación de 3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanoato de metilo



Se agregó 4-metilbencenosulfonato de piridina (4,22 g, 16,8 mmol) a una solución de 3-hidroxipropanoato de metilo (35 g, 336 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (43 mL, 470 mmol) en DCM (500 ml) bajo nitrógeno. La solución se agitó a temp. amb. durante 2,5 días. La mezcla luego se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano isocrático 15%, para dar 3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanoato de metilo (26 g, 41%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 24 °C) 1,37 - 1,46 (4H, m), 1,54 - 1,59 (2H, m), 2,56 (2H, t), 3,39 - 3,42 (1H, m), 3,53 - 3,63 (4H, m), 3,68 - 3,75 (1H, m), 3,81 - 3,87 (1H, m), 4,57 (1H, t).

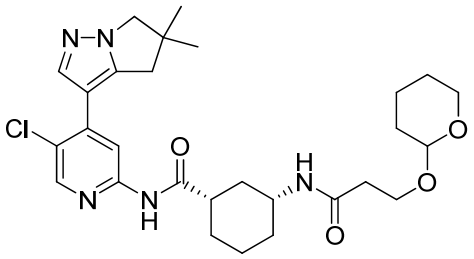
Preparación de ácido 3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanoico



Se agregó hidróxido de sodio acuoso (2N; 134 mL, 268 mmol) a una solución de 3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanoato de metilo (26 g, 138 mmol) en THF (300 mL). La mezcla se agitó a temp. amb. durante 5 h y luego se concentró bajo presión reducida. Se agregó acetato de etilo (100 mL), y las fases se separaron. La fase acuosa se

enfrió a 0 °C, y se agregó HCl acuoso (1N) cuidadosamente por goteo hasta alcanzarse un pH de 3,5. La fase acuosa luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar ácido 3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanoico (24 g, 98%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 24 °C) 1,45 - 1,62 (4H, m), 1,63 - 1,85 (2H, m), 2,64 - 2,68 (2H, m), 3,52 - 3,56, (1H, m), 3,70 - 3,74, (1H, m), 3,85 - 3,89 (1H, m), 3,99 - 4,03 (1H, m), 4,62 - 4,66 (1H, m), 11,2 (1H, s ancho).

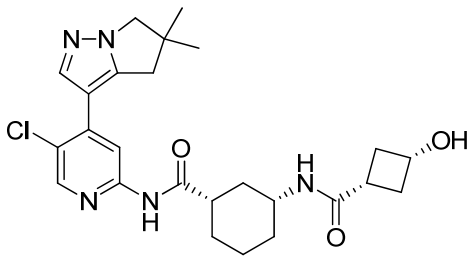
Preparación de (1S,3R)-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanamido)ciclohexancarboxamida



Se agregó HATU (118 mg, 0,31 mmol) a una solución de ácido 3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanoico (54 mg, 0,31 mmol), (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (100 mg, 0,26 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 14), y trietilamina (0,11 mL, 0,77 mmol) en DMA (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de agregar HCl en dioxano (4 M; 0,52 mL, 2,1 mmol). Esta nueva mezcla se agitó a temp. amb. durante 2 h antes de basificarse con Na_2CO_3 acuoso saturado. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (50 mL). La fase orgánica

se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL) antes de pasarse a través de un cartucho de separación de fases. Las fracciones orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-N-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanamido)ciclohexancarboxamida (46 mg, 33%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,05 - 1,2 (1H, m), 1,24 - 1,51 (13H, m), 1,52 - 1,63 (1H, m), 1,64 - 1,71 (1H, m), 1,72 - 1,83 (3H, m), 1,88 - 1,93 (1H, m), 2,25 - 2,35 (2H, m), 2,57 - 2,7 (1H, m), 2,90 (2H, s), 3,38 - 3,44 (1H, m), 3,48 - 3,58 (1H, m), 3,59 - 3,64 (1H, m), 3,74 (1H, ddd), 3,81 (1H, ddt), 3,95 (2H, s), 4,55 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,36 (1H, s), 10,56 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 544.

Ejemplo 53: (1S,3R)-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-(cis-3-hidroxiciclobutancarboxamido)ciclohexancarboxamida

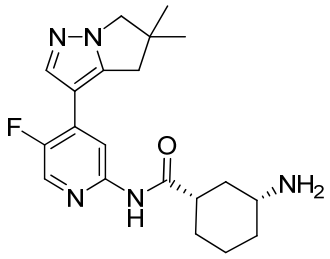


Se agregó HATU (118 mg, 0,31 mmol) a una solución de ácido cis-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclobutancarboxílico (71 mg, 0,31

mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 4), (1S,3R)-3-amino-N-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (100 mg, 0,26 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 14), y trietilamina (0,11 mL, 0,77 mmol) en DMA (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temp. amb. durante 16 h antes de agregar una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M; 1,0 mL, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temp. amb. durante 2 h antes de detenerse con agua (20 mL). La mezcla se extrajo con DCM (50 mL) y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL) antes de pasarse a través de un cartucho de separación de fases. Las fracciones orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó adicionalmente por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH en EtOAc 0 a 10%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)-3-((cis)-3-hidroxiciclobutancarboxamido)ciclohexancarboxamida (0,037 g, 53%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,34 (6H, s), 1,47 - 1,49 (3H, m), 1,85 - 1,99 (5H, m), 2,10 – 2,30 (4H, m), 2,39 - 2,62 (4H, m), 2,96 (2H, s), 3,79 - 3,86 (1H, m), 3,95 (2H, s), 5,90 (1H, d ancho), 8,09 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,69 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 486.

Ejemplo 54: (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-

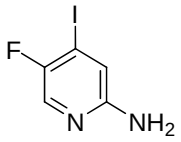
il)ciclohexan-1-carboxamida



Se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M; 3,2 mL, 13 mmol) a una solución de ((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (600 mg, 1,27 mmol) en DCM (9,5 mL) para dar una suspensión amarilla. Se agregó metanol (~5 mL), dando una solución transparente amarilla. La reacción se agitó durante 18 h a temp. amb. y luego se concentró bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida como la sal diclorhidrato (488 mg, 87%) en forma de un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,23 - 1,36 (9H, m), 1,50 (1H, q), 1,77 - 1,89 (2H, m), 1,89 - 2,01 (1H, m), 2,01 - 2,09 (1H, m), 2,56 - 2,68 (1H, m), 2,94 (2H, s), 2,97 - 3,09 (1H, m), 3,95 (2H, s), 7,85 - 7,93 (1H, m), 7,98 - 8,14 (3H, m), 8,26 - 8,32 (2H, m), 10,56 (1H, s). Se supuso la incorporación de 1 equivalente de HCl en un singulete ancho a 5,4 ppm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 372.

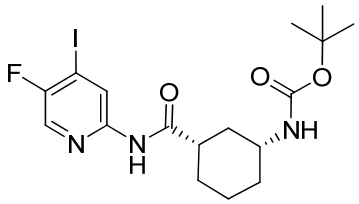
Los procedimientos usados para preparar el material de partida ((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo se describen a continuación:

Preparación de 5-fluoro-4-iodopiridin-2-amina



Se agregó hidróxido de amonio acuoso concentrado (26 % en peso; 7,0 mL, 45 mmol) por goteo (reacción levemente exotérmica) a una solución de 2,5-difluoro-4-iodopiridina (2,0 g, 8,30 mmol) en DMSO (2 mL) para dar una suspensión blanca. La suspensión se calentó en el microondas a 140 °C durante 4 h. La reacción se particionó entre EtOAc y agua, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los materiales orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida, y el residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice antes de purificarse por cromatografía flash sobre sílice (metanol en DCM 0 a 10%) para dar 5-fluoro-4-iodopiridin-2-amina (1,3 g, 66%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6,, 27 °C) 5,96 (1H, s ancho) 5,96 (1H, s) 6,92 (1H, d) 7,77 - 7,84 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 239.

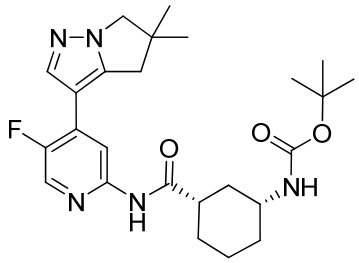
((1R,3S)-3-((5-fluoro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se agregó 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (0,62 mL, 4,7 mmol) a una solución de ácido (1S,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (843 mg, 3,47 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 2) en DCM (15 mL). La solución incolora se agitó a temp. amb. durante 1,5 h. Luego se agregó una solución de 5-fluoro-4-iodopiridin-2-amina (750 mg, 3,15 mmol) y piridina (0,51 mL, 6,3 mmol) en DCM (15 mL). La reacción resultante se agitó a

temp. amb. durante 18 h antes de eluirse con DCM (200 mL) y se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución metanol en DCM 0 a 10%, para dar ((1R,3S)-3-((5-fluoro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (827 mg, 57%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,01 - 1,19 (1H, m), 1,18 - 1,31 (3H, m), 1,38 (9H, s), 1,61 - 1,81 (m, 3H), 1,87 (1H, d), 2,53 - 2,62 (1H, m), 3,16 - 3,26 (1H, m), 6,78 (1H, d ancho), 8,26 (1H, s), 8,60 (1H, d), 10,61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+Na+]+ 486.

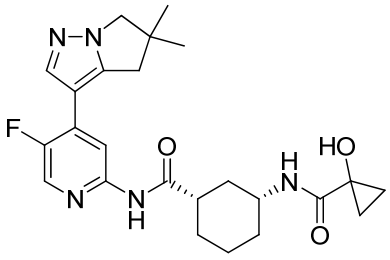
Preparación de ((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se agregó carbonato de cesio (2,81 g, 8,61 mmol) y precatalizador XPhos de 2da generación (0,090 g, 0,11 mmol) a una mezcla desgasificada de 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,828 g, 3,16 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 23), ((1R,3S)-3-((5-fluoro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,33 g, 2,87 mmol), dioxano (24 mL), y agua (5 mL). La reacción se calentó a 95 °C y se mantuvo bajo estas condiciones durante 18 h. La reacción luego se diluyó con

EtOAc (250 mL), y se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado antes de secarse sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexanos 0 a 100%, para dar ((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (600 mg, 44%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,03 - 1,15 (1H, obsc. m), 1,22 - 1,32 (9H, m), 1,38 (9H, s), 1,69 - 1,82 (3H, m), 1,89 (1H, d ancho) 2,53 - 2,64 (1H, m), 2,93 (2H, s), 3,21 - 3,32 (1H, m), 3,96 (2H, s), 6,78 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,27 (1H, d), 8,31 (1H, d), 10,45 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

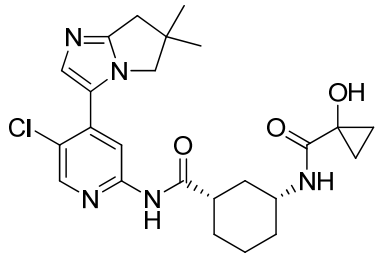
Ejemplo 55: (1S,3R)-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)-3-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)ciclohexancarboxamida



Se agregó HATU (98 mg, 0,26 mmol) a una solución de ácido 1-hidroxiciclopropancarboxílico (32 mg, 0,31 mmol), diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (96 mg, 0,22 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 54), y trietilamina (0,11 mL, 0,77 mmol) en DMF (1,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1,75 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla resultante se purificó

mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud) usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta secar para dar (1S,3R)-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)-3-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)ciclohexancarboxamida (33 mg, 33%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 0,76 - 0,84 (2H, m), 0,98 - 1,04 (2H, m), 1,29 (6H, s), 1,30 - 1,37 (3H, m), 1,52 (1H, q), 1,7 - 1,84 (3H, m), 1,88 (1H, d), 2,58 - 2,67 (1H, m), 2,94 (2H, s), 3,63 - 3,73 (1H, m), 3,95 (2H, s), 6,14 (1H, s ancho), 7,65 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,32 (1H, d), 10,46 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 456.

Ejemplo 56: (1S,3R)-*N*-(5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)-3-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)ciclohexancarboxamida

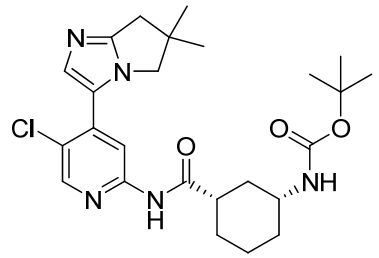


Se agregó HATU (118 mg, 0,31 mmol) a una solución de ácido 1-hidroxiciclopropancarboxílico (31,6 mg, 0,31 mmol), (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (100 mg, 0,26 mmol), y trietilamina (0,11 mL, 0,77 mmol) en DMA (2 mL). La reacción se agitó durante la noche a temp. amb. y luego se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de

longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-***N***-(5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)-3-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)ciclohexancarboxamida (27 mg, 22%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 0,75 - 0,82 (2H, m), 0,93 - 1,09 (2H, m), 1,25 (6H, s), 1,27 - 1,38 (3H, m), 1,52 (1H, q), 1,65 - 1,93 (4H, m), 2,53 - 2,70 (1H, m), 2,71 (2H, s), 3,60 - 3,71 (1H, m), 3,91 (2H, s), 6,15 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,65 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,42 (1H, s), 10,65 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 472.

Los procedimientos usados para preparar el material de partida (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

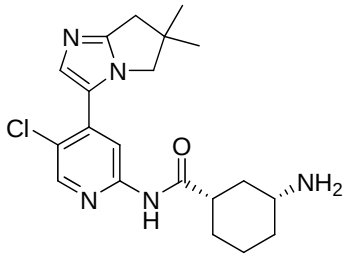
Preparación de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se suspendió ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de ***tert***-butilo (0,40 g, 0,83 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 10), 6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol (0,200 g, 1,25 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 22), acetato de potasio (0,163 g, 1,66 mmol) y acetato de paladio (0,337

g, 0,33 mmol) en DMA (10 mL) y se selló en un tubo de microondas. El tubo se evacuó y se purgó con nitrógeno (3x) y luego se calentó a 150 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 100%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,20 g, 49%) como una goma anaranjada. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 21°C) 1,05 - 1,19 (1H, m), 1,33 (6H, s), 1,40 - 1,46 (12H, m), 1,9 - 2,05 (3H, m), 2,20 - 2,47 (2H, m), 2,78 (2H, s), 3,46 - 3,52 (1H, m), 3,93 (2H, s), 4,44 - 4,52 (1H, m), 7,67 (1H, s), 8,06 (1H, s ancho), 8,28 (1H, s), 8,29 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 488.

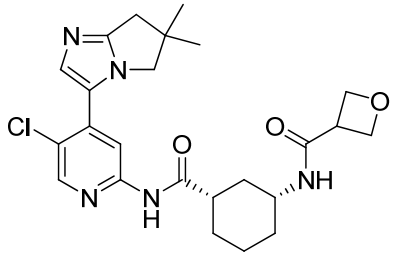
Preparación de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se disolvió ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,25 g, 0,51 mmol) en DCM (5 mL). Se agregó ácido trifluoroacético (0,39 mL, 5,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a

temp. amb. durante 30 min. La mezcla de reacción luego se purificó por cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,19 g, 96%) como una goma anaranjada. Esta goma se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ***m/z***: ES+ [M+H]+ 388.

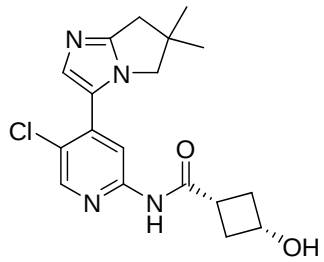
Ejemplo 57: *N*-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida



Se agregó HATU (118 mg, 0,31 mmol) a una solución de ácido oxetan-3-carboxílico (32 mg, 0,31 mmol), (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (100 mg, 0,26 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 56) y trietilamina (0,11 mL, 0,77 mmol) en DMA (2 mL). La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar el producto semipuro. Este material se purificó adicionalmente por cromatografía flash sobre sílice,

gradiente de elución MeOH en EtOAc 0 a 10%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar ***N***-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida (13 mg, 11%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,11 - 1,29 (1H, m), 1,32 (6H, s), 1,36 - 1,6 (3H, m), 1,9 - 2,02 (3H, m), 2,22 - 2,31 (1H, d ancho), 2,41 - 2,55 (1H, m), 2,78 (2H, s), 3,67 (1H, ddd), 3,82 - 3,96 (3H, m), 4,74 - 4,9 (4H, m), 5,75 (1H, d), 7,64 (1H, s), 8,27 (3H, d). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 472.

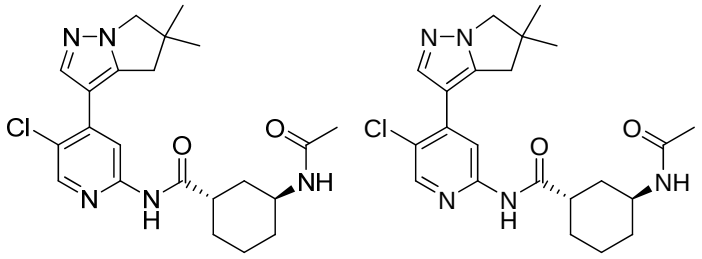
Ejemplo 58: cis-*N*-(5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutancarboxamida



Se suspendió Cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-***N***-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclobutancarboxamida (0,194 g, 0,42 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 27), 6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol (0,100 g, 0,62 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 22), acetato de potasio (0,082 g, 0,83 mmol) y acetato de paladio (0,168 g, 0,17 mmol) en DMA (10 mL) y se selló en un tubo de microondas. El tubo se evacuó y se purgó con nitrógeno (3x) y luego se calentó a 150 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se lavó con DCM (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa

(columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó nuevamente mediante HPLC preparativa (columna Waters SunFire, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 0,1% de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar cis-***N***-(5-cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutancarboxamida (0,016 g, 11%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30°C) 1,26 (6H, s), 1,98 - 2,09 (2H, m), 2,30 - 2,40 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,74 - 2,83 (1H, m), 3,93 (2H, s), 3,95 - 4,00 (1H, m), 5,15 (1H, s), 7,53 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,41 (1H, s), 10,61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 361.

Ejemplo 59 y 60: Isómero 1 e isómero 2 de trans-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Ejemplo 59, Isómero 1 Ejemplo 60, Isómero 2

Los Ejemplos 59 y 60 son enantiómeros puros con configuraciones relativas trans. Las configuraciones absolutas de los Ejemplos 59 y 60 son desconocidas pero son opuestas entre sí.

Se agregó anhídrido acético (0,049 mL, 0,52 mmol) por goteo a trans-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,167 g, 0,43 mmol), 4-dimetilaminopiridina (2,6 mg, 0,02 mmol) y trietilamina (0,19 mL, 1,3 mmol) en DCM (2 mL) a temp. amb. bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temp. amb. durante 4 h. La mezcla de reacción se detuvo con cloruro de amonio acuoso saturado (10 mL), se extrajo con DCM (2 x 10 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Quiral Technologies IE, sílice de 20 µm, 50 mm de diámetro, 250 mm de longitud) eluyendo con heptano en acetona isocrático 30% a 120 mL/min con detección a 210 nm. Las fracciones que contenían los compuestos deseados se concentraron bajo presión reducida para dar el primer isómero en eluir, el isómero 1 de trans-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,059 g, 32%) y el segundo isómero en eluir, el isómero 2 de trans-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,052 g, 28%) como sólidos blancos.

Ejemplo 59, Isómero 1:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,34 (6H, s), 1,56 - 2,00 (8H, m), 2,01 (3H, s), 2,48 - 2,56 (1H, m), 2,96 (2H, s), 3,95 (2H, s), 4,17 - 4,24 (1H, m), 5,42 - 5,49 (1H, m), 7,96 (1H, s ancho), 8,10 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,26 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 430.

Ejemplo 60, Isómero 2:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,34 (6H, s), 1,48 -

1,55 (1H, m), 1,62 - 1,78 (4H, m), 1,82-1,90 (1H, m), 1,94 - 1,98 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,46 - 2,58 (1H, m), 2,96 (2H, s), 3,95 (2H, s), 4,17 - 4,26 (1H, m), 5,45 - 5,54 (1H, d ancho), 8,01 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,26 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 430.

Condiciones analíticas quirales en fase reversa:

Columna: columna Quiral Technologies IE

Dimensiones de columna: 5µm, 4,6 mm de diámetro, 250 mm de longitud

Fase móvil A: Acetonitrilo

Fase móvil B: MeOH

Gradiente: Fase móvil B isocrática 10%

Velocidad de flujo: 1 mL/min a lo largo de 30 min

Tiempo de retención: 4,9 min, Ejemplo 59

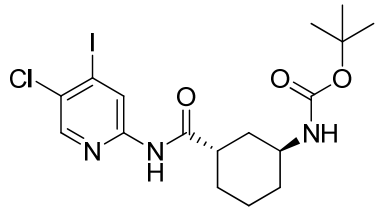
6,3 min, Ejemplo 60

e.e. >98%, Ejemplo 59

>98%, Ejemplo 60

Los procedimientos usados para preparar el material de partida trans-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de trans-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

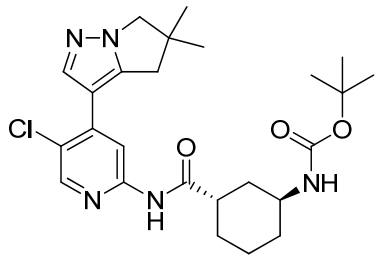


trans racémico

Se agregó 1-cloro-***N***,***N***,2-trimetilprop-1-en-1-amina (1,1 mL, 8,2 mmol) a ácido trans-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (1,34 g, 5,50 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C bajo nitrógeno. La solución

resultante se agitó a 20 °C durante 1,5 h, y luego se agregó 5-cloro-4-iodopiridin-2-amina (1,40 g, 5,50 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 2) y piridina (0,67 mL, 8,2 mmol) por goteo a lo largo de 2 minutos. La solución resultante se agitó durante 70 h. La mezcla de reacción luego se detuvo con carbonato ácido de sodio acuoso saturado (300 mL), se extrajo con DCM (3 x 30 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido color crema. Este sólido se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar (trans-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,99 g, 37%) como un sólido rosado. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1,46 (9H, s), 1,49 - 1,55 (1H, m), 1,61 - 1,72 (4H, m), 1,82 - 1,93 (3H, m), 2,47 -2,52 (1H, m), 3,89 - 3,99 (1H, s ancho), 4,55 - 4,59 (1H, s ancho), 7,84 (1H, s ancho), 8,19 (1H, s), 8,83 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 480.

Preparación de (trans-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

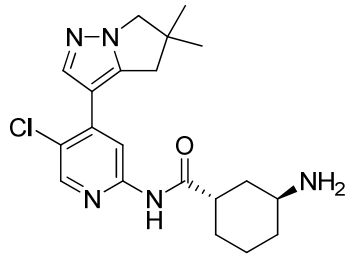


trans racémico

Se agregó precatalizador XPhos de 2da generación

(0,049 g, 0,06 mmol) a una mezcla desgasificada de 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,219 g, 0,75 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 23), (trans-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,30 g, 0,63 mmol) y fosfato de potasio tribásico (0,327 g, 1,88 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) y agua (1,6 mL). La mezcla se desgasificó y se agitó a 90 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida y se recogió en agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo en forma secuencial con EtOAc (2 x 20 mL) y DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 70%. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida para dar (trans-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,26 g, 86%) como un sólido color crema. *m/z*: ES+ [M+H]+ 488.

Preparación de trans-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

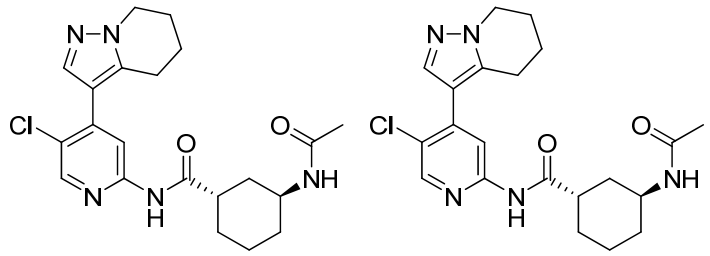


trans racémico

Se disolvió (trans-3-((5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-

il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,263 g, 0,54 mmol) en DCM (5 mL). Se agregó ácido trifluoroacético (0,41 mL, 5,4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temp. amb. durante 18 h. La reacción luego se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida para dar trans-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida como un sólido blanco. *m/z*: ES+ [M+H]+ 388.

Ejemplos 61 y 62: Isómero 1 e isómero 2 de trans-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Ejemplo 61, Isómero 1 Ejemplo 62, Isómero 2

Los Ejemplos 61 y 62 son enantiómeros puros con configuraciones relativas trans. Las configuraciones absolutas de los Ejemplos 61 y 62 son desconocidas pero son opuestas entre sí.

Se agregó anhídrido acético (0,036 mL, 0,38 mmol) por goteo a trans-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,119 g, 0,32 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1,9 mg, 0,02 mmol), y trietilamina (0,14 mL, 1,0 mmol) en DCM (2 mL) a temp. amb. bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temp. amb. durante 4 h. La mezcla de reacción se detuvo con cloruro de

amonio acuoso saturado (10 mL), se extrajo con DCM (2 x 10 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Quiral Technologies IE, sílice de 20 µm, 50 mm de diámetro, 250 mm de longitud), usando a 30/70 mezcla de heptano/acetona como eluyentes, una velocidad de flujo de 120 mL/min, y detección a 210 nm. Las fracciones que contenían los compuestos deseados se concentraron bajo presión reducida para dar el primer isómero en eluir, el isómero 1 de trans-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,076 g, 57%) y el segundo isómero en eluir, el isómero 2 de trans-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,056 g, 42%).

Ejemplo 61, Isómero 1:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 31 °C) 1,57 - 1,96 (7H, m), 2,01 (3H, s), 2,04 - 2,16 (2H, m), 2,49 - 2,56 (1H, m), 2,92 (2H, t), 4,16 - 4,23 (3H, m), 5,46 - 5,52 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,05 (1H, s ancho), 8,21 (1H, s), 8,27 (1H, s). 3H a 1,50 a 1,62 ppm oscurecido por señal de agua. ***m/z***: ES+ [M+H]+ 416.

Ejemplo 62, Isómero 2:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,45 - 1,96 (10H, m), 2,01 (3H, s), 2,04 - 2,13 (2H, m), 2,49 - 2,58 (1H, m), 2,92 (2H, t), 4,16 - 4,24 (3H, m), 5,52 - 5,57 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,12 (1H, s ancho), 8,21 (1H, s), 8,26 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 416.

Condiciones analíticas quirales en fase reversa:

Columna: columna Quiral Technologies IE

Dimensiones de columna: 5µm, 4,6 mm de diámetro, 250 mm de longitud

Fase móvil A: Acetonitrilo

Fase móvil B: MeOH

Gradiente: Fase móvil B isocrática 10%

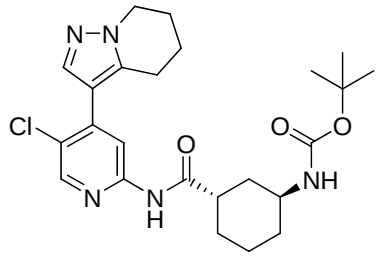
Velocidad de flujo: 1 mL/min a lo largo de 30 min

Tiempo de retención: 5,2 min, Ejemplo 61
6,8 min, Ejemplo 62

e.e. >98%, Ejemplo 61
>98%, Ejemplo 62

Los procedimientos usados para preparar el material de partida trans-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de (trans-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

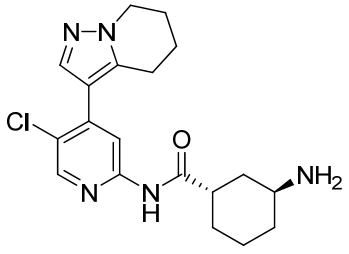


trans racémico

Se agregó precatalizador XPhos de 2da generación (0,049 g, 0,06 mmol) a una mezcla desgasificada de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (0,186 g, 0,75 mmol), (trans-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de ***tert***-butilo (0,30 g, 0,63 mmol; preparado de acuerdo con los Ejemplos 59 y 60,

Intermediarios) y fosfato de potasio tribásico (0,327 g, 1,88 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL). La mezcla de reacción se desgasificó y luego se agitó a 90 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se recogió en agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo en forma secuencial con EtOAc (2 x 20 mL) y DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 70%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar (trans-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,163 g, 55%) como un sólido color crema. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1,46 (9H, s), 1,48 - 1,54 (1H, m), 1,61 - 1,74 (4H, m), 1,82 - 1,97 (5H, m), 2,05 - 2,13 (2H, m), 2,46 - 2,57 (1H, m), 2,92 (2H, t), 3,98 (1H, s ancho), 4,21 (2H, t), 4,60 (1H, s ancho), 7,87 (2H, s), 8,21 (1H, s), 8,27 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 474.

Preparación de trans-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

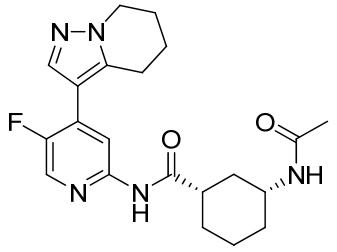


trans racémico

Se disolvió (trans-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,16 g,

0,34 mmol) en DCM (5 mL). Se agregó ácido trifluoroacético (0,26 mL, 3,4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temp. amb. durante 18 h. La mezcla de reacción luego se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida para dar trans-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida como una goma amarilla. ***m/z***: ES+ [M+H]+ 374.

Ejemplo 63: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-fluoro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

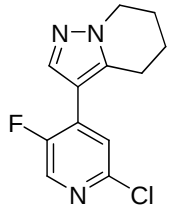


Se agregó anhídrido acético (0,032 mL, 0,34 mmol) a (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-fluoro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,10 g, 0,28 mmol), trietilamina (0,12 mL, 0,84 mmol) y ***N,N***-dimetilpiridin-4-amina (2 mg, 0,01 mmol) en DCM (5 mL) a temp. amb. bajo aire. La solución resultante se agitó a temp. amb. durante 2 h. La mezcla de reacción se detuvo con cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y

MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-fluoro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,047 g, 42%) como una goma. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,03 - 1,15 (1H, m), 1,23 - 1,37 (3H, m), 1,74 - 1,82 (6H, m), 1,83 - 1,94 (3H, m), 2,00 - 2,08 (2H, m), 2,56 - 2,68 (1H, m), 2,91 (2H, t), 3,58 - 3,61 (1H, m), 4,15 (2H, t), 7,73 - 7,78 (2H, m), 8,26 (1H, d), 8,30 (1H, d), 10,48 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 400.

Los procedimientos para preparar el material de partida (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-fluoro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

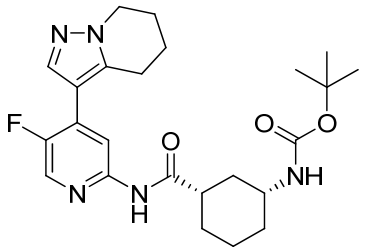
Preparación de 3-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina



Se agregó precatalizador XPhos de 2da generación (0,092 g, 0,12 mmol) a una mezcla desgasificada de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (0,347 g, 1,40 mmol), 2-cloro-5-fluoro-4-iodopiridina (0,300 g, 1,17 mmol) y fosfato de potasio tribásico (0,609 g, 3,50 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL). La mezcla se desgasificó y se agitó a 90 °C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se colocó en agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo en forma secuencial con DCM (3 x 20 mL). La fase

orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 60%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar 3-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (200 mg, 68%) como una goma amarilla. ***m/z***: ES+ [M+H]+ 252.

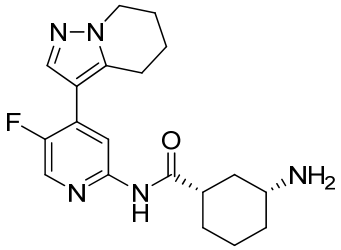
Preparación de ((1R,3S)-3-((5-fluoro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,092 g, 0,080 mmol) a una mezcla de 3-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (0,20 g, 0,79 mmol), ((1R,3S)-3-carbamoilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,231 g, 0,95 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 25), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,092 g, 0,16 mmol), y carbonato de cesio (0,777 g, 2,38 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL). La mezcla se desgasificó (vacío), se llenó con nitrógeno, y la suspensión resultante se agitó a 120 °C durante 2 h en el reactor de microondas. La mezcla de reacción se particionó entre agua (20 mL) y DCM (40 mL) y se separó usando un cartucho de separación de fases. Los materiales orgánicos se adsorbieron sobre sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 60%. Las fracciones que contenían producto se concentraron bajo

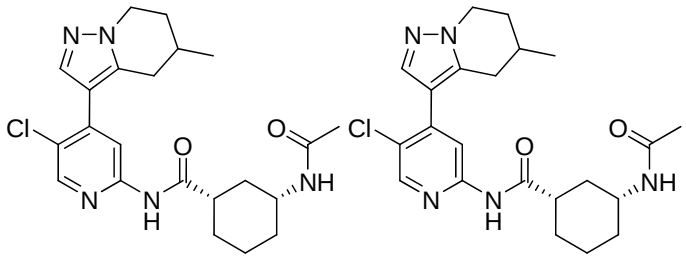
presión reducida para dar ((1R,3S)-3-((5-fluoro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (136 mg). Este material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 458.

Preparación de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-fluoro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó ácido trifluoroacético (0,17 mL, 2,2 mmol) a ((1R,3S)-3-((5-fluoro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,10 g, 0,22 mmol) en DCM (5 mL). La solución resultante se agitó a temp. amb. durante 1 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1 M, y las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-fluoro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida como una goma amarilla. Este material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 358.

Ejemplo 64 y 65: Preparación de isómero 1 e isómero 2 de (1S,3R)-3-acetamido-N-(5-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Ejemplo 64, isómero 1 Ejemplo 65, isómero 2

Enantiómeros puros. La configuración del metilo es desconocida para los Ejemplos 64 y 65 pero es opuesta en el Ejemplo 64 vs el Ejemplo 65.

Se agregó precatalizador XPhos de 2da generación (0,056 g, 0,07 mmol) a una mezcla de 5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (0,56 g, 0,85 mmol), (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,30 g, 0,71 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 12) y Cs_2CO_3 (0,695 g, 2,13 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2,0 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con DCM (100 mL) antes de lavarse en forma secuencial con agua (100 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH en DCM 0 a 10%. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 0,1 % NH_4HCO_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión

reducida para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,120 g, 39%; mezcla de los Ejemplos 64 y 65, relación desconocida) como un sólido blanco. *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

Este material se resolvió mediante HPLC preparativa (columna Quiralpak® IA-3, sílice de 5 µm, 20 mm de diámetro, 250 mm de longitud), usando una mezcla isocrática de isopropanol en hexano (que contenía 0,1% de dietilamina) 30% como eluyentes a lo largo de 23 min a una velocidad de flujo de 20 mL/min. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida para dar el primer isómero en eluir, el isómero 1 (14,3 min) de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,045 g, 38%, Ejemplo 64) como un sólido blanco y el segundo isómero en eluir, el isómero 2 (18,8 min) de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,045 g, 38%, Ejemplo 65) como un sólido blanco.

Ejemplo 64, Isómero 1:

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 21 °C) 1,00 - 1,14 (4H, m), 1,19 - 1,36 (3H, m), 1,69 - 1,84 (7H, m), 1,85 - 2,10 (3H, m), 2,37 - 2,49 (1H, m), 2,56 - 2,66 (1H, m), 2,79 - 2,90 (1H, m), 3,49 - 3,63 (1H, m), 4,01 - 4,13 (1H, m), 4,19 - 4,30 (1H, m), 7,75 (1H, s), 7,79 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

Ejemplo 65, Isómero 2:

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 21 °C) 1,01 - 1,14 (4H, m), 1,21 - 1,35 (3H, m), 1,70 - 1,83 (7H, m), 1,83 - 2,09 (3H, m), 2,37 - 2,49 (1H, m), 2,56 - 2,63 (1H, m), 2,79 - 2,89 (1H, m), 3,49 - 3,62 (1H, m), 4,01 - 4,14 (1H, m), 4,19 -

4,30 (1H, m), 7,74 (1H, s), 7,78 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

Condiciones analíticas quirales en fase reversa:

Columna: columna Quiralpak® IA-3,

Dimensiones de columna: 3 µm, 4,6 mm de diámetro, 50 mm de longitud,

Fase móvil A: Hexano que contenía 0,1% de dietilamina

Fase móvil B: Isopropanol

Gradiente: Fase móvil B isocrática 30%

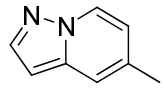
Velocidad de flujo: 1 mL/min a lo largo de 7 min

Tiempo de retención: 2,93 min, Ejemplo 64
3,67 min, Ejemplo 65

e.e. 100%, Isómero 1
98,7%, Isómero 2

Los procedimientos para preparar el material de partida 5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina se describen a continuación:

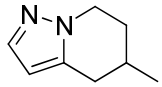
Preparación de 5-metilpirazolo[1,5-a]piridina



Se agregó acetato de paladio(II) (0,114 g, 0,51 mmol) a 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina (1,00 g, 5,08 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0,765 g, 6,09 mmol), carbonato de potasio (2,10 g, 15,2 mmol), 1,4-dioxano (10 mL), y agua (1 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Esta reacción se repitió en un recipiente separado, y luego se combinaron ambas reacciones, se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó en forma secuencial con agua (75 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (75 mL). La fase orgánica se secó sobre

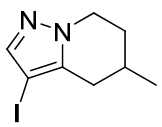
Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en éter de petróleo 0 a 20%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar 5-metilpirazolo[1,5-a]piridina (1,1 g, 82%) como un aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 20 °C) 2,33 (3H, s), 6,45 (1H, d), 6,71 (1H, dd), 7,44 (1H, s), 7,92 (1H, d), 8,55 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 133.

Preparación de 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina



Se agitó 5-metilpirazolo[1,5-a]piridina (500 mg, 3,78 mmol), paladio sobre carbono (10 % en peso; 250 mg) y ácido acético (0,217 mL, 3,78 mmol) en MeOH (20 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno a 20 atm y 80 °C durante 50 h. Esta reacción luego se repitió en un recipiente separado. Luego de enfriar ambas reacciones se filtraron a través de Celite®, y los filtrados se combinaron, se concentró bajo presión reducida para dar 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina cruda (1,05 g, 98%) como un aceite marrón. Este producto se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 20°C) 1,06 (3H, d), 1,57 - 1,72(1H, m), 1,84 - 2,04 (2H, m), 2,24 - 2,36 (1H, mf), 2,81 - 2,93 (1H, m), 3,90 - 4,07 (1H, m), 4,11 - 4,19 (1H, m), 5,95 (1H, s), 7,33 (1H, s).

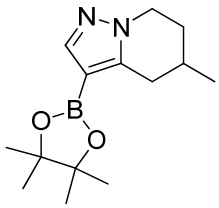
Preparación de 3-iodo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina



Se agregó NIS (1,98 g, 8,81 mmol) a 5-metil-4,5,6,7-

tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (1,05 g, 7,34 mmol) en acetonitrilo (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temp. amb. durante 3 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo resultante luego se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó en forma secuencial con agua (75 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (2 x 75 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en éter de petróleo 0 a 30%. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida para dar 3-iodo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (1,0 g, 52%) como un sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 20 °C) 1,08 (3H, d), 1,58 - 1,72 (1H, m), 1,87 - 2,01 (2H, m), 2,07 - 2,22 (1H, m), 2,64 - 2,71 (1H, m), 3,93 - 4,06 (1H, m), 4,10 - 4,22 (1H, m), 7,47 (1H, s).

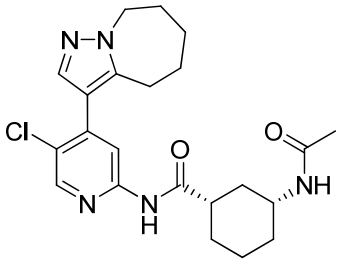
Preparación de 5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7- tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina



Se agregó n-BuLi en hexano (2,5 M; 0,916 mL, 2,29 mmol) por goteo a 3-iodo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (0,50 g, 1,91 mmol), 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,532 g, 2,86 mmol), y TMEDA (0,40 mL, 2,7 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se detuvo con cloruro de amonio acuoso saturado (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de

sodio acuoso saturado (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar 5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (0,60 g, 79%) contaminada con ~23 mol% de 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina en base al análisis RMN como una goma amarilla. ***m/z***: ES+ $[M+CH_3CN+H]+$ 304.

Ejemplo 66: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

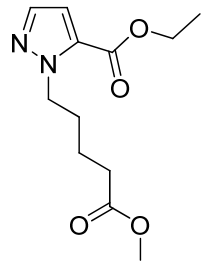


Se agregó anhídrido acético (0,13 mL, 1,4 mmol) a una solución agitada de (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (450 mg, 1,16 mmol), trietilamina (0,34 mL, 2,4 mmol) y DCM (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temp. amb. durante 4 h. Se agregó sílice, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con metanol en acetato de etilo 0,5%, para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (260 mg, 52%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,05 - 1,12 (1H, m), 1,17 - 1,37 (3H, m), 1,57 - 1,66 (2H, m), 1,69 - 1,95 (11H, m), 2,56 - 2,65 (1H, m), 2,70 - 2,77 (2H, m), 3,50 - 3,61 (1H, m), 4,21 - 4,45 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,73 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,40 (1H, s), 10,58 (1H, s). ***m/z***: ES+

[M+H]+ 430.

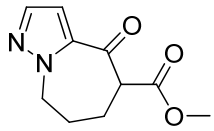
Los procedimientos para preparar el material de partida (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de 1-(5-metoxi-5-oxopentil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



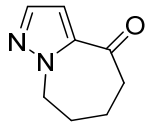
Se agitó 1H-pirazol-5-carboxilato de e(9,9 g, 71 mmol) y carbonato de potasio (12 g, 85 mmol) en DMF (70 mL), y se agregó 5-bromopentanoato de metilo (14 g, 71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con éter (3x). Las fases orgánicas combinadas se combinaron y se lavó con agua (2x), se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo en pentano 20% para dar 1-(5-metoxi-5-oxopentil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (9 g, 50,1%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,38 (3H, t), 1,54 - 1,75 (2H, m), 1,8 - 1,95 (2H, m), 2,34 (2H, t), 3,65 (3H, s), 4,34 (2H, q), 4,58 (2H, t), 6,83 (1H, d), 7,46 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 255. También se aisló 1-(5-metoxi-5-oxopentil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (7,70 g, 43%).

Preparación de 4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-5-carboxilato de metilo



Se agregó tert-butóxido de potasio (6,29 g, 56,0 mmol) a 1-(5-metoxi-5-oxopentil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (9,5 g, 37 mmol) en tolueno (200 mL). La mezcla se agitó durante 10 minutos luego se calentó a 110 °C, para dar un precipitado espeso. La mezcla se calentó durante 30 minutos y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó hasta pH 7 con HCl acuoso diluido (2N) y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida para dar 4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-5-carboxilato de metilo (8,00 g, 103 %) contaminado con el análogo etiléster. Este material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 209 (Me ester) & 223 (Et ester).

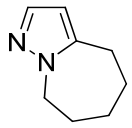
Preparación de 5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-4-ona



Se agregó cloruro de litio (2,60 g, 61,2 mmol) a una solución de 4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-5-carboxilato de metilo (8,50 g, 40,8 mmol, contaminado con el análogo etiléster) en DMSO (50 mL). La mezcla se calentó a 120 °C durante 24 h y luego se enfrió a temp. amb. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice,

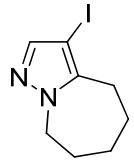
eluyendo con acetato de etilo en heptano 30% para dar 5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-4-ona (3,50 g, 57%) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,91 - 2,08 (2H, m), 2,08 - 2,28 (2H, m), 2,76 - 2,93 (2H, m), 4,49 - 4,64 (2H, m), 6,86 (1H, d), 7,44 (1H, d).

Preparación 5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepina



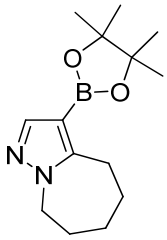
Se agregó hidrato de hidrazina (5,65 mL, 117 mmol) a una solución agitada de 5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-4-ona (3,5 g, 23 mmol) disuelta en dietilenglicol (66 mL). La solución resultante se agitó a 170 °C durante 1 hora. La reacción luego se retiró del calentamiento, y se agregó hidróxido de potasio (4,58 g, 81,6 mmol) cuidadosamente a la mezcla. La suspensión resultante se agitó a 170 °C durante 2 h y luego se enfrió a temp. amb. La mezcla de reacción luego se diluyó agua, se acidificó hasta pH 5 con ácido clorhídrico acuoso diluido (2N), y se extrajo con Et_2O (5 x 50 mL). Las fases en éter combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar 5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepina (2,10 g, 66%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,61 - 1,67 (2H, m), 1,71 - 1,79 (2H, m), 1,80 - 1,87 (2H, m), 2,62 - 2,83 (2H, m), 4,17 - 4,3 (2H, m), 5,98 (1H, d), 7,26 (1H, d).

Preparación de 3-iodo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepina



Se agregó NIS (3,47 g, 15,4 mmol) a una solución agitada de 5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepina (2,10 g, 15,4 mmol) disuelta en acetonitrilo (30 mL) a temp. amb. La mezcla resultante se agitó a temp. amb. durante 16 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con éter (50 mL), y se lavó en forma secuencial con agua (2 x 20 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar 3-iodo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepina (3,3 g, 82%) como un aceite anaranjado que solidificó al dejarse en reposo. Este material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,6 - 1,72 (2H, m), 1,73 - 1,82 (2H, m), 1,82 - 1,92 (2H, m), 2,74 - 2,83 (2H, m), 4,25 - 4,35 (2H, m), 7,32 (1H, s).

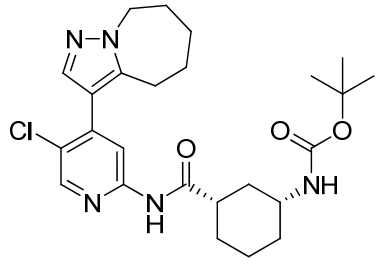
Preparación de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepina



Se agregó complejo cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio en THF (1,3 M; 12,6 mL, 16,4 mmol) por goteo a lo largo de 5 minutos a 3-iodo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepina (3,30 g, 12,6 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,85 mL, 18,9 mmol) por goteo a 0 °C, y la mezcla de reacción luego de dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter (20 mL) y se lavó en forma secuencial con cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL), agua (20 mL), y cloruro de sodio acuoso saturado (10 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se colocó en heptano, para formar una mezcla blanca. Esta mezcla se filtró para dar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepina (2,00 g, 61%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,29 (12H, s), 1,63 - 1,72 (2H, m), 1,72 - 1,8 (2H, m), 1,80 - 1,87 (2H, m), 2,88 - 3,09 (2H, m), 4,20 - 4,33 (2H, m), 7,56 (1H, s).

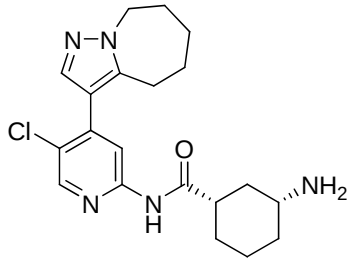
Preparación de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de tert-butilo



Se agregó precatalizador XPhos de 2da generación (0,16 g, 0,21 mmol) a una mezcla desgasificada de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepina (0,656 g, 2,50 mmol), (1R,3S)-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-ilcarbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,00 g, 2,08 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 10) y fosfato de potasio tribásico (1,09 g, 6,25 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2 mL). La mezcla se desgasificó nuevamente y se agitó a 85 °C durante 24 h bajo

nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y se agregó sílice. Esta nueva mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano 50% para dar ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,70 g, 69%) como un sólido. Este material utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 488.

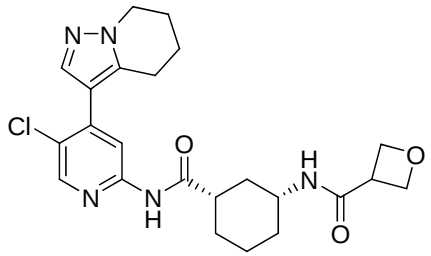
Preparación de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó TFA (2 mL) a una solución agitada de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (700 mg, 1,43 mmol) en DCM (10 mL). La reacción se agitó a temp. amb. durante 24 h, los materiales volátiles se eliminaron bajo vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX, eluyendo con amoníaco en metanol 7N. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (550 mg, 99%) como un sólido. *m/z*: ES+ [M+H]+ 388.

Ejemplo 67: *N*-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-

il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida

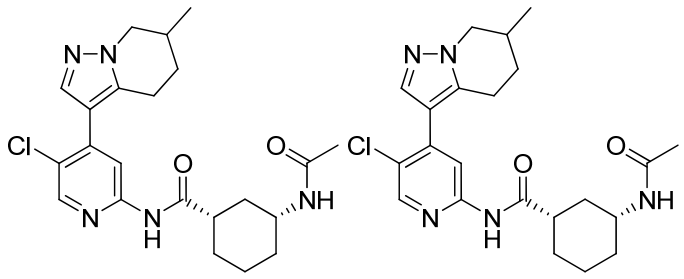


Se agregó HATU (166 mg, 0,44 mmol) y DIPEA (0,18 mL, 1,0 mmol) en forma secuencial a una solución de diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (150 mg, 0,34 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 31b) y ácido oxetan-3-carboxílico (45 mg, 0,44 mmol) en DMF (1,2 mL). La reacción se agitó a temp. amb. durante 3 h antes de eluirse con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La goma cruda resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep Fenyl OBD, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud) usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 0,2 % de hidróxido de amonio, pH 10) y MeCN como eluyentes para dar N-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)-oxetan-3-carboxamida (20 mg).

Se realizó una segunda reacción de la siguiente manera: se agregó HATU (140 mg, 0,37 mmol) a una solución de diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-N-(5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (150 mg, 0,34 mmol), ácido oxetan-3-carboxílico (45 mg, 0,44 mmol), DIPEA (0,18 mL, 1,0 mmol) y DMF (1,2 mL). La reacción se agitó a temp. amb. durante 3

h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano 80 a 100%, para dar N-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida (50 mg) como un sólido blanco. Este residuo se combinó con el producto de la primera reacción y se purificó nuevamente mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep Fenyl OBD, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud) para dar N-((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida (54 mg, 17%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1,10 - 1,26 (1H, m), 1,37 - 1,68 (3H, m), 2,17 - 1,84 (7H, m), 2,37 - 2,22 (1H, m), 2,57 - 2,43 (1H, m), 2,95 (2H, t), 3,67 (1H, tt), 3,85 - 4,00 (1H, m), 4,24 (2H, t), 4,89 - 4,78 (4H, m), 5,52 (1H, d ancho), 7,93 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,60 (1H, s ancho). *m/z*: ES+ [M+H]+ 458.

Ejemplos 68 y 69: Isómero 1 e isómero 2 de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Ejemplo 68, Isómero 1 Ejemplo 69, Isómero 2

Enantiómeros puros. La configuración del metilo es desconocida para los Ejemplos 68 y 69 pero es opuesta en el Ejemplo 68 vs 69.

Se separó (1S,3R)-3-Acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (163 g, 0,379 mmol; mezcla de los Ejemplos 68 y 69, relación desconocida) usando condiciones SFC (Columna: Quiralpak AS, 5 µm, 21,2 mm de diámetro, 250 mm de longitud, 20 mL/min de velocidad de flujo a lo largo de 7 min), eluyendo con metanol en CO_2 25%, para dar el isómero 1 (3,10 min) de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (65 mg, 28%, Ejemplo 68) y el isómero 2 (4,09 min) de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (68, 29%, Ejemplo 69) como sólidos blancos.

Ejemplo 68, Isómero 1:

^{1}H RMN (300MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1,05 - 1,25 (4H, m), 1,65 - 1,33 (4H, m), 1,85 - 2,09 (7H, m), 2,15 - 2,32 (2H, m), 2,38 - 2,53 (1H, m), 2,86 - 3,03 (2H, m), 3,70 (1H, dd), 3,82 - 3,97 (1H, m), 4,33 (1H, dd), 5,47 (1H, d ancho), 7,89 (1H, s), 8,12 (1H, s ancho), 8,22 (1H, s), 8,27 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 430.

Ejemplo 69, Isómero 2:

^{1}H RMN (300MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1,09 - 1,24 (4H, d), 1,34 - 1,58 (4H, m), 1,86 - 2,08 (7H, m), 2,15 - 2,32 (1H, m), 2,41 - 2,51 (1H, m), 2,86 - 3,03 (1H, m), 3,64 - 3,75 (1H, m), 3,81 - 3,95 (1H, m), 4,33 (1H, dd), 5,52 (1H, d ancho), 7,88 (1H, s), 8,15 - 8,21 (2H, m), 8,27 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 430.

Condiciones de SFC analítica:

Columna: Quiralpak AS

Dimensiones de columna: 5µm, 4,6 mm de diámetro, 50 mm de longitud,

Fase móvil A: CO_2 (100%)

Fase móvil B: Metanol

Gradiente: Fase móvil B isocrática 25%

Velocidad de flujo: 1 mL/min a lo largo de 2 min

Tiempo de retención: 1,05 min, Ejemplo 68, Isómero 1

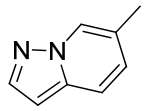
1,44 min, Ejemplo 69, Isómero 2

e.e. >98%, Ejemplo 68, Isómero 1

>98%, Ejemplo 69, Isómero 2

Los procedimientos usados para preparar el material de partida (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

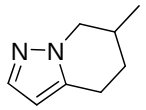
Preparación de 6-metilpirazolo[1,5-a]piridina



Se agregó dioxano (32 mL) y agua (6,0 mL) a carbonato de potasio (1,82 g, 13,2 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (1,9 mL, 13 mmol) y 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina (1,3 g, 6,60 mmol). La suspensión de reacción se desgasificó con nitrógeno. Se agregó precatalizador RuPhos de 3ra generación (0,27 g, 0,33 mmol), y la reacción se sumergió en un baño de aceite que se había precalentado a 100 °C. La reacción se mantuvo bajo estas condiciones durante 4 h y luego se enfrió a temp. amb. La mezcla resultante se filtró, y el material filtrado se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexano 5 a 40% para dar 6-

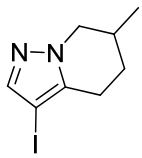
metilpirazolo[1,5-a]piridina (0,680 g, 78%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 2,29 (3H, s), 6,53 (1H, dd), 7,07 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,49 - 8,52 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 133.

Preparación de 6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina



Se agregó metanol (45 mL) y ácido acético (0,5 mL) a un recipiente cargado con 6-metilpirazolo[1,5-a]piridina (0,71 g, 5,4 mmol) y óxido de platino(IV) (0,12 g, 0,54 mmol). El recipiente se purgó con nitrógeno, se evacuó, y luego se sometió a una atmósfera de hidrógeno (globo). La reacción se agitó a 35 °C durante 18 h y luego se filtró a través de un lecho de Celite®. El material filtrado se concentró bajo presión reducida y luego se diluyó con éter dietílico. La mezcla se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina cruda (0,71 g, 97%) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1,1 (3H, d), 1,50 (1H, dtd), 1,92 - 2,01 (1H, m), 2,08 - 2,27 (1H, m), 2,64 - 2,80 (1H, m), 2,87 - 2,96 (1H, m), 3,64 (1H, dd), 4,27 (1H, ddd), 5,99 (1H, s), 7,39 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 137.

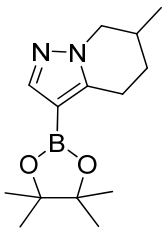
Preparación de 3-iodo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina



Se agregó NIS (1,16 g, 5,14 mmol) a una solución de 6-

metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (0,70 g, 5,14 mmol) en acetonitrilo (12 mL) a temp. amb. La reacción se agitó bajo estas condiciones durante 18 h y luego se diluyó con EtOAc. La mezcla resultante se lavó con agua, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado y se concentró bajo presión reducida. La goma cruda resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexanos 5 a 50%, para dar 3-iodo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (1,10 g, 82%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 27 °C) 1,15 (3H, d), 1,42 - 1,61 (1H, m), 1,90 - 2,07 (1H, m), 2,08 - 2,22 (1H, m), 2,52 - 2,60 (1H, m), 2,75 - 2,86 (1H, m), 3,65 (1H, dd), 4,26 (1H, dd), 7,49 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 263.

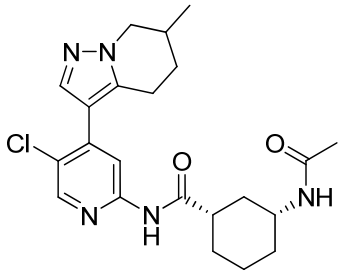
Preparación de 6-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina



Se agregó tetrahidrofurano (3 mL) a un recipiente cargado con 3-iodo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (0,40 g, 1,53 mmol). La reacción se sumergió en un baño de hielo, se agregó y complejo cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio en THF (1,3 M; 1,5 mL, 2,0 mmol) por goteo. La reacción se mantuvo entre 0 y 3 °C durante 30 min. Luego se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,426 g, 2,29 mmol) mediante una jeringa, y el baño de hielo se retiró. La reacción se mantuvo bajo estas condiciones durante 18 h y

luego se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo en EtOAc (3x), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 6-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (0,186 g). Este material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 263.

Preparación de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

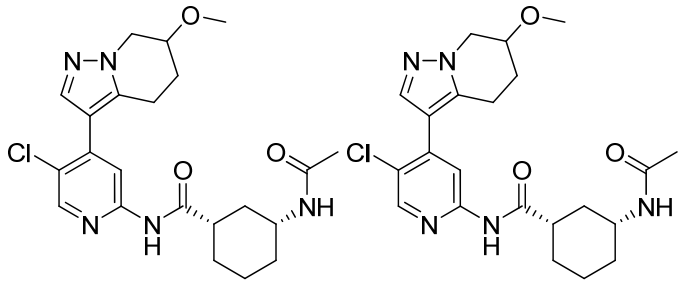


Mezcla de los Ejemplos 68 y 69, relación desconocida

Se agregó 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,63 mL) a un recipiente cargado con (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,23 g, 0,55 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 12) y 6-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (0,19 g, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno. Luego se agregó carbonato de cesio (0,444 g, 1,36 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0,040 g, 0,05 mmol). La reacción se colocó en un baño de aceite precalentado a 95 °C, y la reacción se mantuvo bajo estas condiciones durante 2 h. La reacción luego se enfrió a temp. amb. y se filtró a través de Celite® usando un lavado con acetato de etilo. El material filtrado se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y

se concentró bajo presión reducida. El sólido gris resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución metanol en acetato de etilo 1 a 10%, para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,16 g, 69%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0,99-1,15 (4H, m), 1,20 - 1,33 (3H, m), 1,37 - 1,48 (1H, m), 1,68 - 1,77 (6H, m), 1,81 - 1,92 (2H, m), 2,10 - 2,20 (1H, m), 2,54-2,62 (1H, m), 2,79 - 2,87 (2H, m), 3,48 - 3,61 (1H, m), 3,65 (1H, dd), 4,26 (1H, dd) , 7,73 (1H, d ancho), 7,76 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,38 (1H, s), 10,58 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 430.

Ejemplo 70 y Ejemplo 71: Preparación de isómero 1 e isómero 2 de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Ejemplo 70, Isómero 1 Ejemplo 71, Isómero 2

Enantiómeros puros. La configuración del metoxi es desconocida para los Ejemplos 70 y 71 pero es opuesta en el Ejemplo 70 vs el Ejemplo 71.

Se resolvió (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (100 mg, 0,22 mmol) mediante condiciones de HPLC preparativa (columna Quiralpak IA, 5 µm, 20 mm de diámetro, 250 mm de longitud, 25 °C de temperatura de columna, 15 mL/min de velocidad de flujo), eluyendo con etanol en hexano isocrático 50% a lo largo de

22 min para dar el primer isómero en eluir (10,8 min), el isómero 1 de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,030 g, 30 %) y el segundo isómero en eluir (17,9 min), el isómero 2 de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,030 g, 30%) como sólidos blancos.

Ejemplo 70, Isómero 1:

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 19 °C) 1,00 - 1,14 (1H, m), 1,20 - 1,34 (3H, m), 1,72 - 1,80 (6H, m), 1,84 - 1,97 (2H, m), 2,07 - 2,19 (1H, m), 2,56 - 2,66 (1H, m), 2,70 - 2,92 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,48 - 3,63 (1H, m), 3,93 - 4,02 (1H, m), 4,23 (2H, d), 7,76 - 7,83 (2H, m), 8,15 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 446.

Ejemplo 71, Isómero 2:

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 19 °C) 1,00 - 1,17 (1H, m), 1,19 - 1,35 (3H, m), 1,72 - 1,80 (6H, m), 1,85 - 1,97 (2H, m), 2,06 - 2,19 (1H, m), 2,55 - 2,63 (1H, m), 2,71 - 2,92 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,50 - 3,62 (1H, m), 3,93 - 4,02 (1H, m), 4,23 (2H, d), 7,76 - 7,83 (2H, m), 8,16 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 446.

Condiciones de SFC analítica:

Columna: Quiralpak IA-3 column,

Dimensiones de columna: 3µm, 4,6 mm de diámetro, 50 mm de longitud,

Temperatura de columna: 25 °C

Fase móvil A: Hexano que contenía 0,1% de dietilamina

Fase móvil B: Etanol

Gradiente: Fase móvil B isocrática 50%

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min a lo largo de

10 min

Tiempo de retención: 1,31 min, Ejemplo 70, Isómero 1

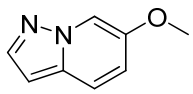
2,04 min, Ejemplo 71, Isómero 2

e.e. 100%, Ejemplo 70, Isómero 1

100%, Ejemplo 71, Isómero 2

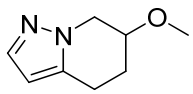
Los procedimientos usados para preparar el material de partida (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de 6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina



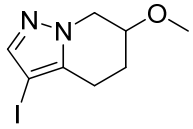
Se agregó carbonato de cesio (3,31 g, 10,2 mmol) a 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina (1,00 g, 5,08 mmol), MeOH (0,41 mL, 10 mmol), acetato de paladio (0,057 g, 0,25 mmol) y 2-(di-1-adamantilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4'6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (AdBrettPhos; 0,14 g, 0,25 mmol) en tolueno (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 h. La reacción precedente se repitió en un recipiente separado. Una vez enfriadas ambas reacciones, se combinaron, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en éter de petróleo 0 a 20%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar 6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (0,83 g, 55%) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 3,82 (3 H, s), 6,54 (1 H, s), 7,01 (1 H, d), 7,61 (1 H, d), 7,87 (1 H, s), 8,38 (1 H, s).

Preparación de 6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina



Se agitó 6-metoxipirazolo[1,5-a]piridina (0,36 g, 2,4 mmol) y paladio sobre carbono (10 % en peso; 0,078 g, 0,73 mmol) en MeOH (50 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno a 20 atm y 80 °C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó en forma secuencial con carbonato ácido de sodio acuoso saturado (25 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (0,30 g, 81%) como un sólido ceroso amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO, 20 °C) 1,85 - 1,94 (1H, m), 1,98 - 2,09 (1H, m), 2,71 - 2,78 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,89 (1H, m), 4,02 - 4,18 (2H, m), 5,97 (1H, d), 7,34 (1H, d).

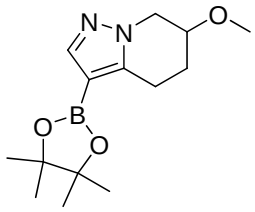
Preparación de 3-iodo-5-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina



Se agregó NIS (0,559 g, 2,48 mmol) a 5-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (0,27 g, 1,77 mmol) en acetonitrilo (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temp. amb. durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con EtOAc (25 mL). Esta nueva mezcla se lavó en forma secuencial con agua (25 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en éter de petróleo 0 a 30%. Las fracciones con producto se

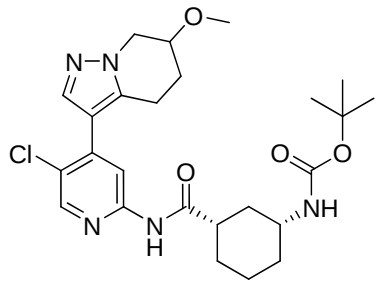
concentraron bajo presión reducida para dar 3-iodo-5-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (0,40 g, 81%) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 21°C) 1,78 - 1,99 (1H, m), 2,02 - 2,23 (1H, m), 2,53 - 2,60 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,82 - 3,96 (1H, m), 4,07 - 4,26 (2H, m), 7,48 (1H, s).

Preparación de 6-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina



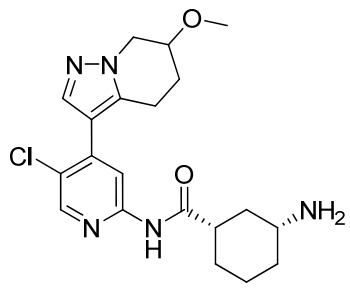
Se agregó n-BuLi (0,805 mL, 2,01 mmol) a 3-iodo-6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (0,4 g, 1,44 mmol), 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,401 g, 2,16 mmol), y TMEDA (0,30 mL, 2,0 mmol) en THF (20 mL) enfriado a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se mantuvo a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se detuvo con cloruro de amonio acuoso saturado (200 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 6-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (0,400 g, 100 %) como una goma incolora, contaminada con 14 % en peso material de partida des-iodo (análisis RMN). Este material utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación de ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



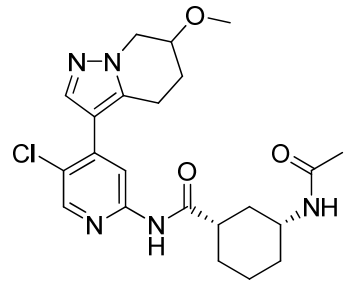
Se agregó precatalizador XPhos de 2da generación (0,049 g, 0,06 mmol) a 6-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (0,387 g, 1,25 mmol), ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,3 g, 0,63 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 10) y carbonato de cesio (0,611 g, 1,88 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (1 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora, y la mezcla de reacción luego se enfrió y se diluyó con EtOAc (200 mL). La mezcla resultante se lavó en forma secuencial con agua (200 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (200 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en éter de petróleo 0 a 60%. Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,14 g, 44%) como un sólido blanco. *m/z*: ES+ [M+H]+ 504.

Preparación de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó TFA (4 mL, 51,92 mmol) a ((1R,3S)-3-((5-cloro-4-(6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,14 g, 0,28 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temp. amb. durante 1 hora. La reacción se concentró bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-amino-N-(5-cloro-4-(6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida cruda como la sal de di-ácido trifluoroacético (0,15 g, 98%) en forma de una goma amarilla. *m/z*: ES+ [M+H]+ 404.

Preparación de (1S,3R)-3-acetamido-N-(5-cloro-4-(6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

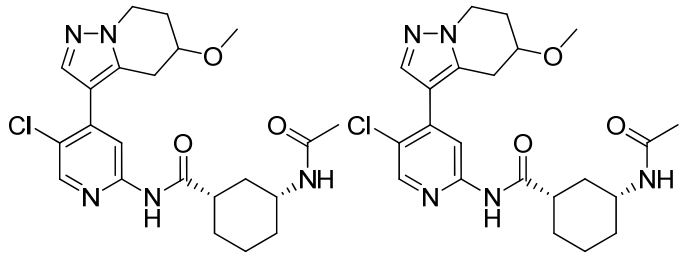


Mezcla de los Ejemplos 70 y 71, relación desconocida.

Se agregó anhídrido acético (0,023 mL, 0,25 mmol) a (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-cloro-4-(6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (sal de di-ácido trifluoroacético; 0,15 g, 0,25 mmol) y TEA (0,17 mL, 1,2 mmol) en DCM (5 mL).

La mezcla resultante se agitó a temp. amb. durante 16 h. La reacción luego se concentró bajo presión reducida, y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep C18 OBD, 21,2 mm de diámetro, 250 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 0,1 % NH_4HCO_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,100 g, 91%; mezcla de los Ejemplos 70 y 71) como un sólido blanco. ***m/z***: ES+ [M+H]+ 446.

Ejemplo 72 y Ejemplo 73: Preparación de isómero 1 e isómero 2 de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Ejemplo 72, Isómero 1 Ejemplo 73, Isómero 2

Enantiómeros puros. La configuración del metoxi es desconocida para los Ejemplos 72 y 73 pero es opuesta en el Ejemplo 72 vs el Ejemplo 73

Se resolvió (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (120 mg, 0,270 mmol; preparada de acuerdo con los procedimientos de Ejemplos 70 y 71 utilizando 5-bromopirazolo[1,5-a]piridina en lugar de 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina) mediante condiciones de

HPLC preparativa (columna Quiralpak ID, 5 µm, 20 mm de diámetro, 250 mm de longitud, 25 °C de temperatura de columna, 15 mL/min de velocidad de flujo), eluyendo con etanol en hexano isocrático 50% a lo largo de 31 min para dar el primer isómero en eluir (16,0 min), el isómero 1 de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,040 g, 33,3 %) y el segundo isómero en eluir (24,8 min), el isómero 2 de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6-metoxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (0,040 g, 33,3 %) como sólidos blancos.

Ejemplo 72, Isómero 1:

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 19 °C) δ 1,03 - 1,14 (1H, m), 1,19 - 1,35 (3H, m), 1,65 - 1,84 (6H, m), 1,84 - 1,94 (1H, m), 2,16 - 2,25 (2H, m), 2,56 - 2,66 (1H, m), 2,83 - 2,94 (1H, m), 2,97 - 3,08 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,50 - 3,63 (1H, m), 3,82 - 3,91 (1H, m), 4,06 - 4,24 (2H, m), 7,77 (1H, s), 7,80 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,64 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 446.

Ejemplo 73, Isómero 2:

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 19 °C) δ 1,00 - 1,14 (1H, m), 1,19 - 1,35 (3H, m), 1,72 - 1,81 (6H, m), 1,84 - 1,92 (1H, m), 2,16 - 2,25 (2H, m), 2,56 - 2,66 (1H, m), 2,83 - 2,93 (1H, m), 3,03 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,48 - 3,62 (1H, m), 3,82 - 3,91 (1H, m), 4,06 - 4,24 (2H, m), 7,77 (1H, s), 7,80 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,64 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 446.

Condiciones de SFC analítica:

Columna: columna Quiralpak ID-3,

Dimensiones de columna: 3 µm, 4,6 mm de diámetro, 50 mm de longitud,

Temperatura de columna: 25 °C

Fase móvil A: Hexano que contenía 0,1% de dietilamina

Fase móvil B: Etanol

Gradiente: Fase móvil B isocrática 50%

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min a lo largo de 10 min

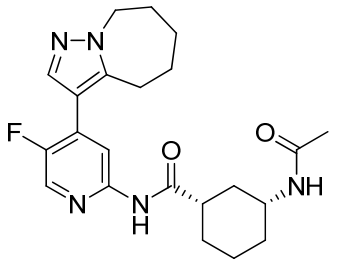
Tiempo de retención: 1,57 min, Ejemplo 72, Isómero 1

2,54 min, Ejemplo 73, Isómero 2

e.e. 99,9%, Ejemplo 72, Isómero 1

>99%, Ejemplo 73, Isómero 2

Ejemplo 74: Preparación de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-fluoro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

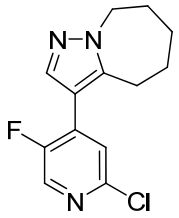


Se agregó anhídrido acético (0,11 mL, 1,1 mmol) a una solución agitada de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-fluoro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (350 mg, 0,94 mmol), trietilamina (0,28 mL, 2,0 mmol) y DCM (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temp. amb. durante 4 h. Se agregó sílice, y la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo adsorbido resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con metanol en acetato de etilo 0,5%, para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-fluoro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (200 mg, 51%) como un

sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,03 – 1,07 (1H, m), 1,30 (3H, m), 1,57 - 1,96 (13H, m), 2,56 - 2,62 (1H, m), 2,68 – 2,93(2H, m), 3,47 - 3,66 (1H, m), 4,19 - 4,4 (2H, m), 7,49 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,09 (1H, d), 8,32 (1H, d), 10,48 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 414.

Los procedimientos usados para preparar el material de partida (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-fluoro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

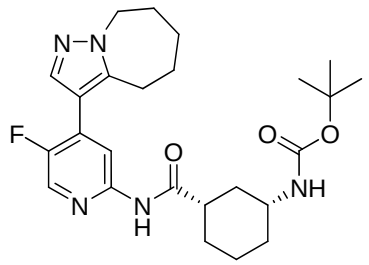
Preparación de 3-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepina



Se disolvió 2-cloro-5-fluoro-4-iodopiridina (1,064 g, 4,13 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepina (1,30 g, 4,96 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 66), precatalizador XPhos de 2da generación (0,325 g, 0,41 mmol) y fosfato de potasio dibásico (2,16 g, 12,4 mmol) en dioxano desgasificado (20 mL) y agua (1 mL) a 21 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h y luego se enfrió. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (10 mL), y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución EtOAc en heptano 0 a 50%. Las fracciones con producto se evaporaron hasta secar para dar 3-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepina (0,650 g, 59%) como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,62 - 1,94 (6H, m), 2,77 - 2,88 (2H, m), 4,29 - 4,4 (2H, m), 7,22 (1H, d), 7,50 (1H,

d), 8,25 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 266.

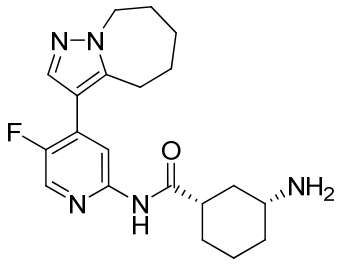
Preparación de ((1R,3S)-3-((5-fluoro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



Se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,30 g, 0,26 mmol) a una mezcla desgasificada de 3-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepina (0,700 g, 2,63 mmol), ((1R,3S)-3-carbamoilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,638 g, 2,63 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 25), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,305 g, 0,53 mmol) y carbonato de cesio (2,58 g, 7,90 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla resultante se purgó durante 5 minutos bajo nitrógeno, y la suspensión resultante se sometió a condiciones de microondas (120 °C, 17 h). La mezcla de reacción se enfrió y se particionó entre agua (20 mL) y acetato de etilo (100 mL) antes de filtrarse. Las fases se separaron, y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida, se adsorbió sobre sílice, y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con EtOAc en heptano 50%. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida para dar ((1R,3S)-3-((5-fluoro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de tert-butilo crudo (0,90 g, 72%) como un sólido blanco. *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

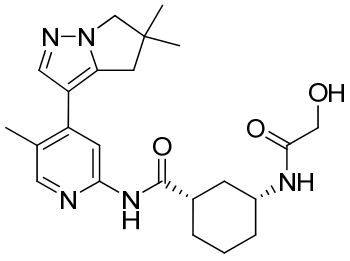
Preparación de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-fluoro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-

il)ciclohexancarboxamida



Se agregó TFA (1 mL) a una solución de ((1R,3S)-3-((5-fluoro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (600 mg, 1,27 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla se agitó a temp. amb. durante 24 h, y luego la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con amoníaco en metanol 7N. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-fluoro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (350 mg, 74%) como un sólido blanco.. *m/z*: ES+ [M+H]+ 372.

Ejemplo 75: Preparación de (1S,3R)-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-metilpiridin-2-il)-3-(2-hidroxiacetamido)ciclohexancarboxamida



Se agregó carbonato de cesio (436 mg, 1,34 mmol) y precatalizador XPhos de 2da generación (35 mg, 0,04 mmol) a una mezcla desgasificada de 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (168 mg, 0,470 mmol; preparado de

acuerdo con el Ejemplo 23) y (1S,3R)-3-(2-hidroxiacetamido)-***N***-(4-iodo-5-metilpiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (186 mg, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (3,7 mL) y agua (0,7 mL) para dar una solución incolora. La reacción se agitó a 85 °C durante 18 h y luego se enfrió y se diluyó con EtOAc (50 mL). Esta nueva mezcla se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con MeOH en DCM 10%, para dar (1S,3R)-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-metilpiridin-2-il)-3-(2-hidroxiacetamido)ciclohexancarboxamida (78 mg, 41%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,18 - 1,38 (9H, m), 1,46 (1H, q), 1,65 - 1,92 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,57 - 2,67 (1H, m), 2,85 (2H, s), 3,58 - 3,72 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,93 (2H, s), 5,36 (1H, t), 7,54 (1H, d), 7,77 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,13 (1H, 2), 10,27 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 426.

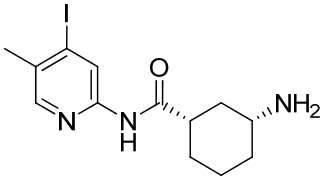
Rotación óptica:

Concentración: 0,1 g/dL
Lámpara: Sodio
Longitud de onda: 589 nm
Temperatura: 25 °C
Longitud del recorrido: 10 cm
Volumen de la celda: 1 mL
Solvente: DMSO
[□] = +82

Los procedimientos usados para preparar el material de partida (1S,3R)-3-(2-hidroxiacetamido)-***N***-(4-iodo-5-

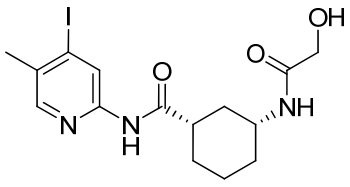
metilpiridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-iodo-5-metilpiridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4M; 2 mL, 8 mmol) a ((1R,3S)-3-((4-iodo-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (530 mg, 1,15 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 47) en MeOH (11 mL) para dar una solución incolora. La reacción se agitó durante 2 h a temp. amb. y luego se concentró bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-iodo-5-metilpiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (550 mg) como la sal diclorhidrato, un sólido blanco. Este sólido utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,11 - 1,36 (3H, m), 1,49 (1H, q), 1,76 - 1,88 (2H, m), 1,88 - 1,89 (1H, m) 2,04 (1H, d), 2,30 (3H, s), 2,54 - 2,67 (1H, m), 2,94 – 3,07 (1H, m), 8,03 (3H, s ancho), 8,17 (1H, s), 8,61 (1H, s), 10,58 (1H, s ancho). Un equivalente de HCl detectado, segundo supuesto oculto bajo pico ancho HOD a 5,9 ppm. *m/z*: ES+ [M+H]+ 360.

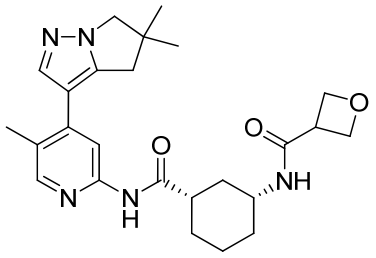
Preparación de (1S,3R)-3-(2-hidroxiacetamido)-*N*-(4-iodo-5-metilpiridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó HATU (328 mg, 0,86 mmol) a una mezcla de diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-iodo-5-metilpiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (228 mg, 0,53 mmol), ácido 2-

hidroxiacético (66 mg, 0,86 mmol), TEA (0,24 mL, 1,7 mmol), DMF (2,8 mL), y DCM (2,8 mL). La reacción se agitó a temp. amb. bajo nitrógeno durante 5 h y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se colocó en DCM y se lavó con agua (4 x 25 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con metanol en DCM 0 a 10%, para dar (1S,3R)-3-(2-hidroxiacetamido)-*N*-(4-iodo-5-metilpiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (186 mg, 52%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,17 - 1,34 (3H, m) 1,43 (1H, q) 1,60 - 1,91 (4H, m) 2,28 (3H, s), 2,54 - 2,69 (1H, m), 3,56 - 3,72 (1H, m), 3,78 (2H, d), 5,36 (1H ,t) 7,55 (1H, d) 8,16 (1H, s) 8,61 (1H, s) 10,45 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 418.

Ejemplo 76: Preparación de *N*-((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida



Se agregó carbonato de cesio (247 mg, 0,76 mmol) y precatalizador XPhos de 2da generación (20 mg, 0,03 mmol) a una mezcla desgasificada de 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (90 mg, 0,25 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 23) y *N*-((1R,3S)-3-((4-iodo-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida

(112 mg, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (2,1 mL) y agua (0,4 mL). La reacción se agitó a 85 °C durante 18 h, se enfrió a temp. amb., y luego se diluyó con EtOAc (50 mL). La mezcla se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 50 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con MeOH en DCM 10%, para dar un sólido blanco opaco (72 mg). Este material se purificó nuevamente por cromatografía flash sobre sílice, metanol en DCM 0 a 10%, para dar ***N***-((1R,3S)-3-((4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-metilpiridin-2il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida (50 mg, 44%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,00 - 1,17 (1H, m), 1,21 - 1,37 (9H, m) 1,68 - 1,84 (3H, m), 1,89 (1H, d ancho), 2,33 (3H, s), 2,55 - 2,67 (1H, m), 2,84 (2H, s), 3,53 - 3,74 (2H, m), 3,93 (2H, s), 4,54 - 4,65 (4H, m), 7,73 - 7,84 (2H, m), 8,07 (1H, s), 8,14 (1H, s), 10,28 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 452.

Rotación óptica:

Concentración: 0,1 g/dL

Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 25 °C

Longitud del recorrido: 10 cm

Volumen de la celda: 1 mL

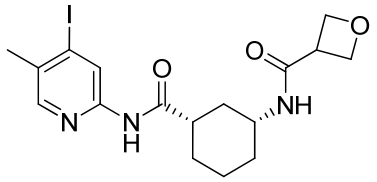
Solvente: DMSO

[□] = +70,5

Los procedimientos para preparar el material de partida ***N***-((1R,3S)-3-((4-iodo-5-metilpiridin-2-

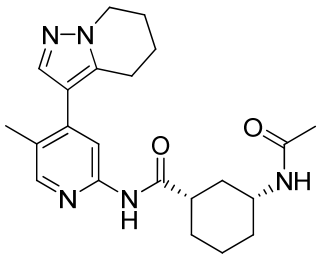
il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida se describen a continuación:

Preparación de *N*-((1R,3S)-3-((4-iodo-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida



Se agregó HATU (219 mg, 0,58 mmol) a una solución de diclorhidrato de (1S,3R)-3-amino-*N*-(4-iodo-5-metilpiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (228 mg, 0,53 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 75), ácido oxetan-3-carboxílico (59 mg, 0,58 mmol), TEA (0,24 mL, 1,7 mmol), DCM (2,8 mL) y DMF (2,8 mL) para dar una solución incolora. La reacción se tornó amarilla; después de 4 h a temp. amb., la reacción se concentró bajo presión reducida y luego se diluyó con DCM. La mezcla se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash en columna, eluyendo con MeOH y DCM 0 a 10% para dar *N*-((1R,3S)-3-((4-iodo-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)oxetan-3-carboxamida (112 mg, 47%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0,99 - 1,17 (1H, m), 1,20 - 1,37 (3H, m), 1,70 - 1,83 (3H, m), 1,84 - 1,94 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,54 - 2,64 (1H, m), 3,55 - 3,73 (2H, m), 4,54 - 4,64 (4H, m), 7,81 (1H, d), 8,16 (1H, s), 8,61 (1H, s), 10,45 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 444.

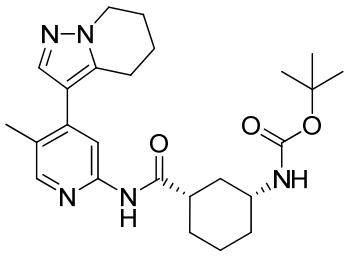
Ejemplo 77: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



A una solución agitada de (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (150 mg, 0,42 mmol), trietilamina (0,12 mL, 0,89 mmol) en DCM (10 mL) se agregó anhídrido acético (0,048 mL, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temp. amb. durante 4 h. Se agregó sílice y los materiales volátiles se eliminaron bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con metanol en acetato de etilo 0,5% para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (140 mg, 83%) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,04 - 1,11 (1H, m), 1,22 - 1,35 (3H, m), 1,7 - 1,94 (9H, m), 1,99 - 2,08 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,55 - 2,63 (1H, m), 2,75 (2H, t), 3,51 - 3,61 (1H, m), 4,13 (2H, t), 7,62 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,16 (1H, s), 10,27 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 396.

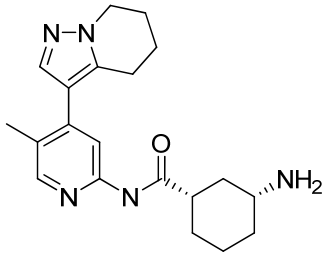
Los procedimientos usados para preparar el material de partida (1S,3R)-3-amino-***N***-(5-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de ((1R,3S)-3-((5-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



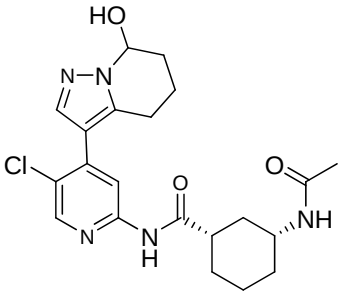
Se agregó precatalizador XPhos de 2da generación (86 mg, 0,11 mmol) a una mezcla desgasificada de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina (324 mg, 1,31 mmol), ((1R,3S)-3-((4-iodo-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (500 mg, 1,09 mmol, preparado de acuerdo con el Ejemplo 47, Intermediario) y fosfato de potasio tribásico (569 mg, 3,27 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL). La mezcla se desgasificó y se agitó a 85 °C durante 24 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y se agregó sílice. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo en heptano isocrático 60%, para dar ((1R,3S)-3-((5-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (220 mg, 45%) como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO, 30 °C) 1,05-1,14 (1H, m), 1,21 - 1,31 (3H, m), 1,38 (9H, s), 1,69 - 1,94 (7H, m), 1,96 - 2,08 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,54 - 2,61 (1H, m), 2,75 (2H, t), 4,13 (2H, t), 6,75 (1H, d ancho), 7,62 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,16 (1H, s), 10,25 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 454.

Preparación de (1S,3R)-3-amino-*N*-(5-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó TFA (1 mL) a ((1R,3S)-3-((5-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,44 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla se agitó a temp. amb. durante 24 h, y los materiales volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX, eluyendo con amoníaco en metanol 7N. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-amino-N-(5-metil-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (150 mg, 96%) como un sólido blanco. Este material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. *m/z*: ES+ [M+H]+ 354.

Ejemplo 78: (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

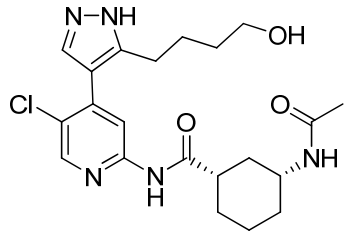


Mezcla desconocida de diastereómeros dado que la configuración de hidroxi es desconocida.

Se agregó trióxido de piridina azufre (40 mg, 0,25 mmol) a una solución de (1S,3R)-3-acetamido-N-(5-cloro-4-

(5-(4-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (100 mg, 0,23 mmol, preparada en el Ejemplo 78a) en DCM:DMSO 2:1 (4 mL) a 0 °C. Luego de 2 h a 0 °C la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH en DCM que contenía 0,2% de trietilamina 0 a 15 %, para dar un sólido blanco. Este sólido se trituró con DCM en hexanos 10% para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida (74 mg, 74%) como un sólido espumoso blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0,98 - 1,11 (1H, m), 1,18 - 1,41 (3H, m), 1,70 - 1,81 (6H, m), 1,85 - 2,18 (4H, m), 2,56 - 2,66 (1H, m), 2,67 - 2,91 (2H, m), 3,49 -3,67 (1H, m), 4,23 - 4,40 (1H, m), 5,54 - 5,73 (1H, m), 6,87 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,81 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,59 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 432.

Ejemplo 78a: Preparación de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5-(4-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida

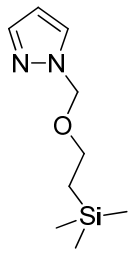


Se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M; 2,2 mL, 8,8 mmol) a una solución de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(5-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (300 mg, 0,44 mmol)

en metanol (3 mL). La reacción se agitó durante 2 h a temp. amb. y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua (40 mL) y se basificó con bicarbonato de sodio. La mezcla luego se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (5x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución metanol en DCM 0 a 30%, para dar (1S,3R)-3-acetamido-N-(5-cloro-4-(5-(4-hidroxibutil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida cruda (163 mg, 83%) como una goma. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,02 - 1,23 (1H, m), 1,24 - 1,47 (5H, m), 1,52 - 1,66 (2H, m), 1,75 - 1,88 (6H, m), 1,88 - 1,97 (1H, m), 2,59 - 2,76 (3H, m), 3,35 - 3,43 (2H, m), 3,54 - 3,68 (1H, m), 4,25 - 4,39 (1H, m), 7,66 (0,6H, s), 7,79 (1H, d), 7,92-8,02 (0,4H, m), 8,12-8,21 (1H, m), 8,43 (1H, s), 10,62 (1H, s), 12,91 (0,4H, s ancho), 12,98 (0,6H, s ancho) - relación 2:3 de tautómeros pirazol. *m/z*: ES+ [M+H]+ 434.

El material de partida (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(5-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida se preparó de la siguiente manera:

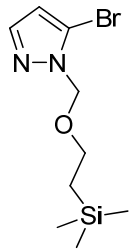
Preparación de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol



Se agregó NaH (60% en peso en aceite mineral; 1,85 g, 46,3 mmol) en porciones a 1H-pirazol (3,0 g, 44,1 mmol) en THF

(30 mL) a 5 °C durante un periodo de 10 minutos bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 5 °C durante 30 minutos. Luego se agregó SEM-Cl (8,2 mL, 46 mmol) por goteo a la reacción. La mezcla resultante se agitó a 5 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua (50 mL) y se lavó en forma secuencial con Et_2O (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (6,5 g, 78%) como un aceite color amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0,00 (s, 9 H), 0,79 - 0,95 (2H, m), 3,48 - 3,62 (2H, m), 5,45 (2H, s), 6,36 (1H, t), 7,56 (1H, d), 7,91 (1H, d).

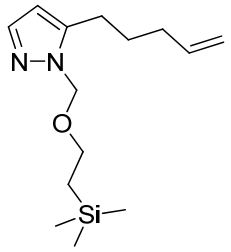
Preparación de 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol



Se agregó dicloruro de litio magnesio 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-ida (25,2 mL, 27,7 mmol) por goteo a 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (5 g, 25 mmol) en THF (30 mL) a 21 °C bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 21 °C durante 1 hora. Después de 1,5 h la reacción se enfrió a 0 °C, y luego se agregó 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (8,21 g, 25,2 mmol). El baño de hielo se retiró, y la mezcla se dejó calentar a temp. amb.; después de 18 h, la mezcla de reacción se detuvo con cloruro de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se

purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexanos 0 a 40%, para dar 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (4,2 g, 60%) como un aceite marrón. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 0,00 (9H, s), 0,88 - 0,96 (2H, m), 3,61 (2H, t), 5,49 (2H, s), 6,58 (1H, d), 7,67 (1H, d).

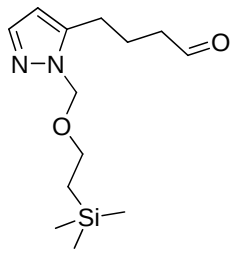
Preparación de 5-(pent-4-en-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol



Se agregó precatalizador RuPhos de 3ra generación (0,247 g, 0,30 mmol) a una mezcla desgasificada de 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (4,1 g, 15 mmol), ácido pent-4-en-1-ilborónico (2,19 g, 19,2 mmol) y carbonato de cesio (9,64 g, 29,6 mmol) en 1,4-dioxano (120 mL), y la reacción se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temp. amb. y luego se diluyó con agua. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexanos 0 a 50%, para dar 5-(pent-4-en-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (2,2 g, 55%) como un aceite color amarillo claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 0,00 (9H, s), 0,75 - 0,93 (2H, m), 1,66 - 1,88 (2H, m), 2,15 (2H, q), 2,61 - 2,85 (2H, m), 3,44 - 3,61 (2H, m), 4,92 - 5,22

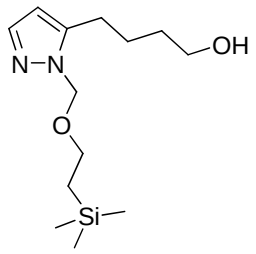
(2H, m), 5,43 (2H, s), 5,89 (1H, ddt), 6,18 (1H, d), 7,42 (1H, d).

Preparación de 4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)butanal



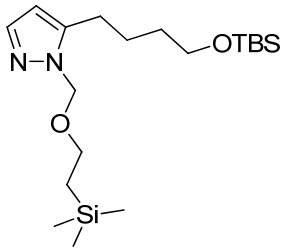
Se disolvió 5-(pent-4-en-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (2,14 g, 8,03 mmol) en DCM (40 mL) y se enfrió a -78 °C. Se burbujeó ozono a través de la solución durante 12 minutos. La reacción luego se liberó de ozono usando una corriente de nitrógeno, y se agregó trifenilfosfina (2,11 g, 8,03 mmol). La reacción se dejó calentar a temp. amb. y se mantuvo bajo estas condiciones durante 18 h antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexano 0 a 50%, para dar 4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)butanal (1,34 g, 62%) como un aceite. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 0,00 (9H, s), 0,76 - 0,94 (2H, m), 1,81 - 2,01 (2H, m), 2,57 - 2,60 (2H, m), 2,73 (2H, t), 3,42 - 3,64 (2H, m), 5,43 (2H, s), 6,20 (1H, d), 7,43 (1H, d), 9,74 (1H, t).

Preparación de 4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)butan-1-ol



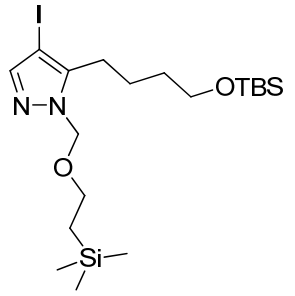
Se agregó borhidruro de sodio (0,372 g, 9,84 mmol) a una solución agitada de 4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)butanal (1,32 g, 4,92 mmol) en metanol (20 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h bajo estas condiciones. La reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo resultante se filtró a través de un tapón de sílice eluyendo con acetato de etilo. El material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)butan-1-ol (1,1 g, 85%) como un aceite marrón claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 0,00 (9H, s), 0,86 (2H, t), 1,43 - 1,59 (2H, m), 1,61 - 1,79 (2H, m), 2,72 (2H, t), 3,39 - 3,64 (4H, m), 4,43 (1H, t), 5,42 (2H, s), 6,16 (1H, d), 7,42 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 271.

Preparación de 5-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol



Se agregó TBS-Cl (0,94 g, 6,2 mmol) a una solución agitada de 4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)butan-1-ol (1,1 g, 4,1 mmol) e imidazol (0,85 g, 12 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C, y la reacción se agitó a temp. amb. durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexano 0 a 40%, para dar 5-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (1,5 g, 96%) como un aceite. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 0,00 (9H, s), 0,09 (6H, s), 0,81 - 0,89 (2H, m), 0,92 (9H, s), 1,49 - 1,62 (2H, m), 1,65 - 1,80 (2H, m), 2,73 (2H, t), 3,47 - 3,61 (2H, m), 3,67 (2H, t), 5,43 (2H, s), 6,15 (1H, d), 7,42 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 385.

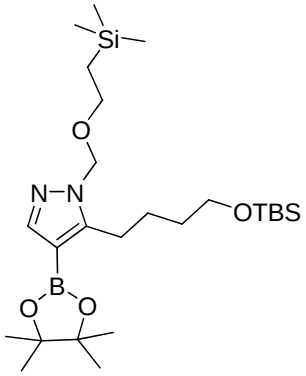
Preparación de 5-(4-((tert-butildimetilsilil)oxi)butil)-4-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol



Se agregó NIS (0,89 g, 4,0 mmol) a una solución agitada de 5-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (1,5 g, 4,0 mmol) en DCM (25 mL) a 0 °C. El baño de hielo se retiró, y la reacción se agitó durante 18 h bajo estas condiciones. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se

filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexano 0 a 50%, para dar 5-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-4-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (1,7 g, 85%) como una goma. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 0,00 (9H, s), 0,07 (6H, s), 0,82 - 0,88 (2H, m), 0,91 (9H, s), 1,45 - 1,74 (4H, m), 2,75 (2H, t), 3,48 - 3,60 (2H, m), 3,64 (2H, t), 5,48 (2H, s), 7,55 (1H, s).

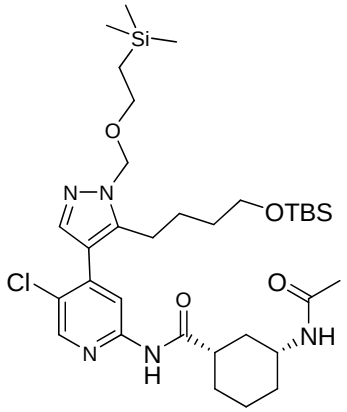
Preparación de 5-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol



Se agregó THF (16 mL) a 5-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-4-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (800 mg, 1,57 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó complejo cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio en THF (1,3 M; 1,57 mL, 2,04 mmol) por goteo. La reacción se mantuvo bajo estas condiciones durante 30 minutos. Luego se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,48 mL, 2,3 mmol) por goteo. La reacción se dejó calentar a temp. amb. y luego se agitó bajo estas condiciones durante 18 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre

sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante utilizó en el siguiente paso sin purificación. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 0,00 (9H, s), 0,05 (6H, s), 0,83 - 0,91 (11H, m), 1,30 (12H, s), 1,45 - 1,55 (2H, m), 1,55 - 1,69 (2H, m), 2,89 (2H, t), 3,48 - 3,69 (4H, m), 5,44 (2H, s), 7,54 (1H, s).

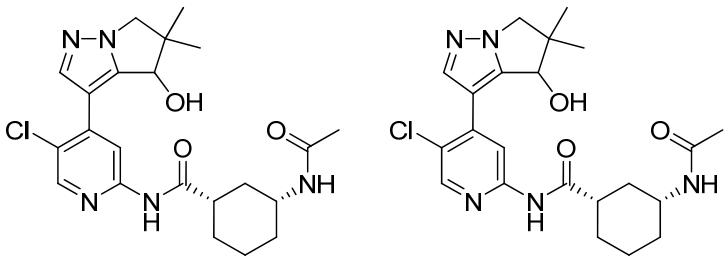
Preparación de (1S,3R)-3-acetamido-N-(4-(5-(4-((tert-butildimetilsilil)oxi)butil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó precatalizador XPhos de 2da generación (28 mg, 0,04 mmol) a una mezcla desgasificada de (1S,3R)-3-acetamido-N-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (300 mg, 0,71 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 12), 5-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (472 mg, 0,92 mmol) y Cs_2CO_3 (695 mg, 2,13 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 h y luego se enfrió y se diluyó con cloruro de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó

mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución metanol en DCM 0 a 10%, para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(5-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (423 mg, 88%) como una goma color amarillo claro (HPLC pureza: 91%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) -0,08 (6H, s), -0,05 - -0,02 (9H, m), 0,75 - 0,79 (9H, m), 0,80 - 0,88 (2H, m), 1,04-1,16 (1H, m), 1,20 - 1,40 (5H, m), 1,42 - 1,62 (2H, m), 1,76 (6H, s), 1,90 (1H, d), 2,54 - 2,67 (1H, m), 2,76 (2H, t), 3,40 - 3,48 (2H, m), 3,51 - 3,62 (3H, m), 5,48 (2H, s), 7,62 (1H, s), 7,74 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,40 (1H, s), 10,62 (1H, s). El multiplete a 1,04 – 1,16 ppm está parcialmente oscurecido por impurezas pinacol. *m/z*: ES+ [M+H]+ 678.

Ejemplos 79 y 80: Isómero 1 e isómero 2 de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(4-hidroxi-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Ejemplo 79, Isómero 1 Ejemplo 80, Isómero 2

Enantiómeros puros. La configuración del hidroxi es desconocida para los Ejemplos 79 y 80 pero es opuesta en el Ejemplo 79 vs el Ejemplo 80

Se resolvió (1S,3R)-3-Acetamido-***N***-(4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (180 mg, 0,32 mmol) en sus componentes diasteroméricos usando condiciones SFC (Columna:

Quiralpak AS, 5 µm, 21,2 mm de diámetro, 250 mm de longitud, 75 mL/min de velocidad de flujo a lo largo de 8 min), eluyendo con isopropanol en CO_2 20%, para dar el primer isómero en eluir, el isómero 1 de (1S,3R)-3-acetamido-N-(4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (49 mg, 27%) como una película transparente y el segundo isómero en eluir, el isómero 2 de (1S,3R)-3-acetamido-N-(4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (42 mg, 22%) como una película transparente.

Cada isómero luego se desprotegió de la siguiente manera: se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M; 0,500 mL, 14,40 mmol) por goteo a una solución del isómero 1 (49 mg) o el isómero 2 (42 mg) de (1S,3R)-3-acetamido-N-(4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida en THF (2 mL). La solución incolora resultante se agitó a temp. amb. durante 18 h y luego se diluyó con EtOAc (10 mL). La mezcla resultante se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida, y el residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice antes de purificarse por cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución metanol en DCM 0 a 10%, para dar el isómero 1 (26 mg, 67%) o el isómero 2 (16 mg, 48%) de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(4-hidroxi-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexancarboxamida como un sólido blanco.

Ejemplo 79, Isómero 1:

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,01 - 1,20 (7H, m), 1,20 - 1,34 (3H, m), 1,67 - 1,85 (6H, m), 1,90 (1H, d), 2,58 - 2,66 (1H, m), 3,51 - 3,63 (1H, m), 3,88 (1H, d), 4,00 (1H, d), 4,68 (1H, d), 5,53 (1H, d) 7,75 (1H, d), 7,93 (1H, s), 8,37 (2H, d), 10,52 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 446.

Ejemplo 80, Isómero 2:

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 1,16 (7H, m), 1,22 - 1,38 (3H, m), 1,72 - 1,83 (6H, m), 1,89 (1H, d ancho), 2,56 - 2,68 (1H, m), 3,47 - 3,66 (1H, m), 3,88 (1H, d), 4,00 (1H, d), 4,68 (1H, d) 5,53 (1H, d) 7,75 (1H, d ancho), 7,93 (1H, s), 8,37 (2H, s), 10,52 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 446.

Condiciones de SFC analítica:

Columna: Quiralpak AS

Dimensiones de columna: 5µm, 4,6 mm de diámetro, 50 mm de longitud,

Fase móvil A: CO_2 (100%)

Fase móvil B: Isopropanol

Gradiente: 10 a 60% Fase móvil B

Velocidad de flujo: 2,8 mL/min a lo largo de 5 min

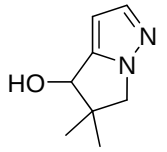
Temperatura de columna: 40 °C (100 bar)

Tiempo de retención: 1,66 min, Ejemplo 79, Isómero 1
1,90 min, Ejemplo 80, Isómero 2

e.e. >96,4%, Ejemplo 79, Isómero 1
>98%, Ejemplo 80, Isómero 2

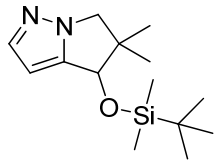
Los procedimientos usados para preparar el material de partida (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-4-ol



Se agregó $NaBH_4$ (202 mg, 5,33 mmol) a una solución de 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-4-ona (400 mg, 2,66 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 14) en MeOH (12 mL) para dar una mezcla blanca. La reacción se agitó bajo estas condiciones durante 1 hora y luego se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con DCM (25 mL) y luego se extrajo adicionalmente con IPA en cloroformo 25% (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró bajo presión reducida (405 mg, cuantitativo) para dar un aceite transparente. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,11 (6H, s), 3,75 (1H, d), 3,91 (1H, d), 4,48 (1H, d), 5,49 (1H, d), 6,11 (1H, d), 7,42 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 153.

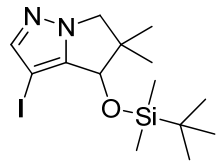
Preparación de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol



Se agregó TBS-Cl (501 mg, 3,33 mmol) a una solución de 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-4-ol (405 mg, 2,66 mmol), imidazol (362 mg, 5,32 mmol), y DCM (12 mL) para dar una suspensión blanca. La reacción se agitó a temp. amb. durante 18 h y luego se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida antes de adsorberse sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH en DCM 0 a 10% para dar 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5,5-dimetil-5,6-

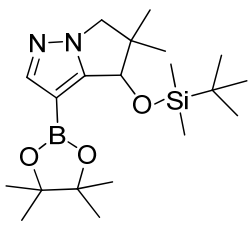
dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (391 mg, 55%) como un aceite traslúcido. *m/z*: ES+ [M+H]+ 267.

Preparación de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-iodo-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol



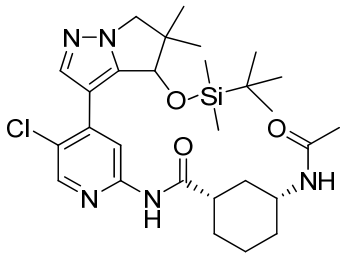
Se agregó NIS (330 mg, 1,47 mmol) a una solución de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (391 mg, 1,47 mmol) en DCM (3 mL) para dar una solución roja. La reacción se agitó a temp. amb. bajo nitrógeno durante 18 h. La reacción luego se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución metanol en DCM 0 a 10%, para dar 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-iodo-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (350 mg, 61%) como una espuma roja. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0,19 (3H, s), 0,23 (3H, s) 0,87 (9H, s) 1,03 (3H, s) 1,12 (3H, s) 3,81 (1H, d) 3,96 (1H, d) 4,52 - 4,63(1H, s) 7,47 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 393.

Preparación de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol



Se agregó complejo cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio en THF (1,3 M; 0,89 mL, 1,2 mmol) por goteo a una solución de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-iodo-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (350 mg, 0,89 mmol) en THF (2,2 mL) a 0 °C. Luego se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,273 mL, 1,34 mmol) por goteo. La reacción se dejó calentar a temp. amb. y se mantuvo bajo estas condiciones durante 18 h. La reacción luego se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol crudo (290 mg, 83%) como un sólido espumoso amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0,00 (3H, s), 0,19 (3H, s), 0,81 (9H, s), 0,92 (3H, s), 1,17 (3H, s), 1,22 (6H, s), 1,24 (6H, s), 3,70 (1H, d), 3,91 (1H, d), 4,47 (1H, s), 7,55 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 393.

Preparación de (1S,3R)-3-acetamido-N-(4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida

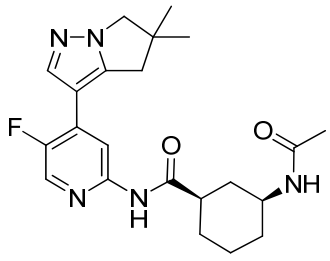


Se agregó carbonato de cesio (641 mg, 1,97 mmol) y precatalizador XPhos de 2da generación (52 mg, 0,07 mmol) a una mezcla desgasificada de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (270 mg, 0,69 mmol) y (1S,3R)-3-acetamido-N-(5-cloro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (276 mg, 0,66 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 12) en 1,4-dioxano (5,4 mL) y agua (1,1 mL). La reacción luego se calentó a 85 °C y se mantuvo bajo estas condiciones durante 18 h antes de eluirse con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH en DCM 0 a 10% para dar (1S,3R)-3-acetamido-N-(4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (180 mg, 49%) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) -0,38 (3H, d), 0,00 (3H, s), 0,71 (9H, s), 1,03 - 1,47 (10H, m), 1,76 - 2,01 (7H, m), 2,61 - 2,75 (1H, m), 3,51-3,72 (1H, m), 3,96 (1H, d), 4,06 (1H, d), 4,87 (1H, s), 7,79 - 7,87 (2H, m), 8,32 (1H, s), 8,46 (1H, s), 10,67 (1H, s ancho).

m/z: ES+ [M+H]+ 560.

Ejemplo 81: (1R,3S)-3-acetamido-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexancarboxamida



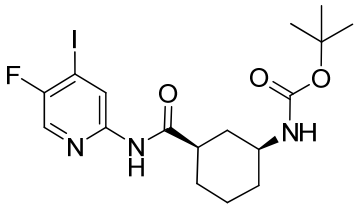
Se agregó carbonato de cesio (482 mg, 1,48 mmol) y precatalizador XPhos de 2da generación (15 mg, 0,02 mmol) a una mezcla desgasificada de 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-

pirrolo[1,2-b]pirazol (142 mg, 0,54 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 23), (1R,3S)-3-acetamido-*N*-(5-fluoro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (200 mg, 0,49 mmol), dioxano (4,1 mL), y agua (0,8 mL). La reacción se mantuvo a 95 °C; después de 4 h, se agregó más 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (100 mg). La reacción se mantuvo bajo estas condiciones durante otras 18 h, se enfrió, y luego se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexanos 0 a 100% seguido por MeOH en EtOAc 0 a 10%, para dar un sólido beige. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 0,98 - 1,19 (1H, t), 1,19 - 1,41 (9H, m), 1,73 - 1,83 (6H, m), 1,90 (1H, d ancho), 2,56 - 2,69 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,50 - 3,64 (1H, m), 3,94 (2H, s), 7,75 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,28 (1H, d)), 8,30 (1H, d), 10,46 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 414.

Rotación óptica:
Concentración: 0,1 g/dL
Lámpara: Sodio
Longitud de onda: 589 nm
Temperatura: 25 °C
Longitud del recorrido: 10 cm
Volumen de la celda: 1 mL
Solvente: MeOH
[□] = -101

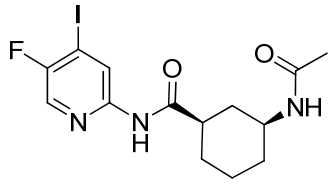
Los procedimientos usados para preparar el material de partida (1R,3S)-3-acetamido-*N*-(5-fluoro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida se describen a continuación:

Preparación de ((1S,3R)-3-((5-fluoro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



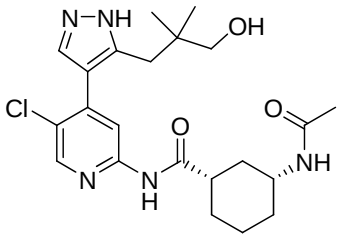
Se agregó 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (489 µL, 3,70 mmol) por goteo a una solución de ácido (1R,3S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico (660 mg, 2,7 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 25 utilizando (1R,3S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de bencilo en lugar de (1S,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxilato de bencilo) en DCM (6,3 mL). Luego de 1 hora, se agregó una solución de 5-fluoro-4-iodopiridin-2-amina (587 mg, 2,47 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 54) y piridina (400 µL, 4,9 mmol) en DCM (6 mL). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DCM (200 mL) y se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución metanol en DCM 0 a 10%, para dar ((1S,3R)-3-((5-fluoro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,10 g, 96%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,02 - 1,18 (1H, m), 1,19 - 1,35 (3H, m), 1,38 (10H, s), 1,62 - 1,81 (3H, m), 1,82 - 1,94 (1H, m), 2,56 - 2,71 (1H, m), 3,48 - 3,59 (1H, m), 6,78 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,60 (1H, d), 10,59 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+Na]+ 486.

Preparación de (1R,3S)-3-acetamido-*N*-(5-fluoro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida



Se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M; 2,7 mL, 11 mmol) a una solución de ((1S,3R)-3-((5-fluoro-4-iodopiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (500 mg, 1,08 mmol) en metanol (8,97 mL) a temp. amb. Luego de agitar bajo estas condiciones durante 19 h, la reacción se concentró bajo presión reducida. Se agregó trietilamina (750 µL, 5,4 mmol) y anhídrido acético (200 µL, 2,2 mmol) al residuo resultante. La reacción se agitó bajo estas condiciones durante 1 hora y luego se diluyó con DCM (100 mL). La mezcla resultante se lavó con HCl acuoso 1N, agua, y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexano 0 a 100% seguido por metanol en acetato de etilo 0 a 10%, para dar (1R,3S)-3-acetamido-N-(5-fluoro-4-iodopiridin-2-il)ciclohexancarboxamida (200 mg, 46%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 27 °C) 1,00 - 1,17 (1H, m), 1,20 - 1,40 (3H, m), 1,71 - 1,82 (6H, m), 1,83 - 1,92 (1H, m) 2,54 - 2,64 (1H, m) 3,48 - 3,58 (1H, m) 7,76 (1H, d) 8,25 (1H, s) 8,61 (1H, d) 10,61 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 406.

Ejemplo 82a: Preparación de (1S,3R)-3-acetamido-N-(5-cloro-4-(5-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida

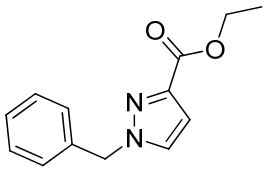


Se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 0,27 mL, 1,09 mmol) a una solución que contenía una relación 7:3 de isómeros pirazol no identificados de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(3-(3-((***tert***-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida y (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(5-(3-((***tert***-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida (0,75 g, 1,1 mmol) en metanol (2 mL). Después de 4 h la reacción se almacenó en el congelador durante 6 días, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se basificó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (x2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución metanol en acetato de etilo 0 a 40%, para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida (0,48 g, 98 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 0,49-0,66 (m, 6H), 0,97-1,13 (1H, m), 1,27 (3H, d), 1,71 - 1,83 (6H, m), 1,89 (1H, d), 2,54 - 2,70 (3H, m), 2,93-3,06 (2H, m), 3,45 - 3,66 (1H, m), 4,34 (0,3H, s ancho), 4,45 - 4,64 (0,7H, m), 7,54 (0,7H, s ancho), 7,74 (1H, d), 7,87 (0,3H, s ancho), 8,08 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,55 (1H, s), 12,77 (0,7H, s ancho), 12,89 (0,3H, s ancho). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 448.

Rotación óptica:
Concentración: 0,1 g/dL
Lámpara: Sodio
Longitud de onda: 589 nm
Temperatura: 25 °C
Longitud del recorrido: 10 cm
Volumen de la celda: 1 mL
Solvente: DMSO
[□] = +72

Los procedimientos para preparar el material de partida mezcla de (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(3-(3-((***tert***-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida y (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(4-(5-(3-((***tert***-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida se describen a continuación:

Preparación de 1-bencil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



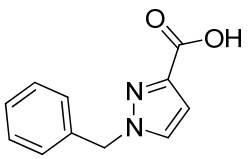
Se agregó hidruro de sodio (60 % en peso en aceite mineral; 3,14 g, 78,5 mmol) a una solución de 1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (10 g, 71,4 mmol), bromuro de bencilo (12,7 mL, 107 mmol), y DMF (100 mL) a 0 °C en porciones a lo largo de 3 min con agitación vigorosa. La mezcla se dejó calentar a temp. amb. a lo largo de 18 h y luego se diluyó con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con agua

(x3) y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna, gradiente de elución acetato de etilo en hexanos 0 a 50%, para dar 1-bencil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (11,3 g, 69%) como un aceite color ámbar de elución lenta. También se aisló 1-bencil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (2,69 g, 16,4%) como un aceite color ámbar claro.

1-bencil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo:

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 1,28 (3H, t), 4,25 (2H, q), 5,43 (2H, s), 6,77 (1H, d), 7,23 - 7,42 (5H, m), 7,97 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 231.

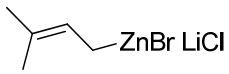
Preparación de ácido 1-bencil-1H-pirazol-3-carboxílico



Se agregó hidróxido de litio (1,3 g, 56 mmol) a una solución de 1-bencil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (11,3 g, 49,1 mmol) en tetrahidrofurano (55 mL), agua (19 mL), y metanol (19 mL). Luego de agitar bajo estas condiciones durante 1,5 h, la reacción se volcó sobre acetato de etilo y se detuvo con ácido clorhídrico acuoso (1N; 57 mL, 57 mmol). La mezcla se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido aceitoso blanco. Este sólido se colocó en una cantidad mínima de DCM y luego se diluyó con éter en hexanos 50%. Luego de agitar enérgicamente durante 15 min la mezcla se filtró para dar ácido 1-bencil-1H-pirazol-3-carboxílico (3,78 g, 38%) como un sólido cristalino blanco. Se agregó más ácido clorhídrico acuoso

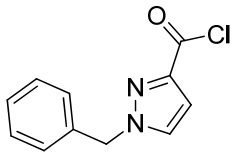
(1N) a las fases acuosas combinadas hasta que la mezcla alcanzó pH 5. Luego las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (x3), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se colocó en hexanos y se agitó enérgicamente durante 10 min. Después de la filtración, el sólido cristalino blanco resultante se secó bajo vacío para dar más ácido 1-bencil-1H-pirazol-3-carboxílico (5,3 g, 53%) como un sólido cristalino blanco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 5,40 (2H, s), 6,69 (1H, d), 7,22 - 7,41 (5H, m), 7,92 (1H, d), 12,07 - 13,22 (1H, s ancho). *m/z*: ES+ [M+H]+ 203.

Preparación de 1-bromo-3-metilbut-2-eno cloruro de litio



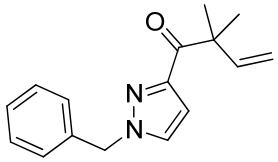
Siguiendo los procedimientos de Samann & Knochel (*Synthesis*, **2013**, 45, 1870), se secó cloruro de litio (1,78 g, 42,0 mmol) en un recipiente secado a la llama bajo vacío con una pistola de calor durante 5 min. Luego de enfriar, se agregó polvo de zinc (5,0 g, 77 mmol) seguido por THF (37 mL). Luego de agitar enérgicamente durante 5 min, se agregó 1,2-dibromoetano (0,19 mL, 2,2 mmol) y luego TMS-Cl (0,39 mL, 3,1 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a temp. amb. durante 2 min y luego se sumergió en un baño de agua. Una solución color marrón claro de 1-bromo-3-metilbut-2-eno (4 mL, 35 mmol) en THF (37 mL) se agregó por goteo a lo largo de 30 min, y el baño de agua se retiró. The black mezcla se mantuvo bajo estas condiciones durante 1,5 h y luego se detuvo la agitación. La mezcla se dejó en reposo durante 18 h y luego se usó directamente sin purificación adicional.

Preparación de cloruro de 1-bencil-1H-pirazol-3-carbonilo



Se agregaron dos gotas de DMF a una mezcla de ácido 1-bencil-1H-pirazol-3-carboxílico (5,26 g, 26,0 mmol) y cloruro de oxalilo (3,4 mL, 39 mmol) en DCM (100 mL). Después de 4 h, la solución transparente color amarillo claro se concentró bajo presión reducida, y el aceite amarillo-anaranjado resultante se secó bajo vacío con calentamiento (pistola de calor) para eliminar el exceso de cloruro de oxalilo. El aceite color anaranjado/ámbar oscuro se usó directamente sin purificación adicional.

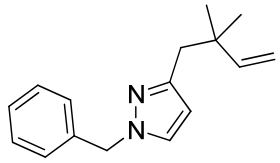
Preparación de 1-(1-bencil-1H-pirazol-3-il)-2,2-dimetilbut-3-en-1-ona



Se agregó bromuro de (3-metilbut-2-en-1-il)zinc(II) cloruro de litio (77 mL, 32,5 mmol) en THF (como se describe precedentemente) por goteo a una solución amarilla de cloruro de 1-bencil-1H-pirazol-3-carbonilo (5,74 g, 26,0 mmol) en tetrahidrofurano (53 mL) a -78 °C. Luego de 45 min la reacción se detuvo con cloruro de sodio acuoso saturado 50%, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna, gradiente de elución acetato de etilo en hexanos 0 a 50%, para dar 1-(1-

bencil-1H-pirazol-3-il)-2,2-dimetilbut-3-en-1-ona (5,2 g, 79%) como un aceite transparente color ámbar claro. Las fracciones con producto impuro se concentraron bajo presión reducida y se purificó nuevamente usando las mismas condiciones para dar más 1-(1-bencil-1H-pirazol-3-il)-2,2-dimetilbut-3-en-1-ona (0,81 g, 12%) como un aceite color ámbar claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 1,40 (6H, s), 5,02 (1H, dd), 5,07(1H, dd), 5,43 (2H, s), 6,44 (1H, dd), 6,71 (1H, d), 7,25 - 7,40 (5H, m), 7,89 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 255.

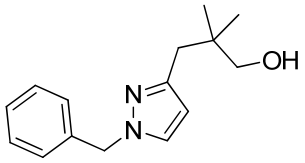
Preparación de 1-bencil-3-(2,2-dimetilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol



Se agregó monohidrato de hidrazina (5,1 mL, 67 mmol) a una solución de 1-(1-bencil-1H-pirazol-3-il)-2,2-dimetilbut-3-en-1-ona (3,42 g, 13,45 mmol) y 2,2'-oxibis(etan-1-ol) (35 mL, 369 mmol) a 120 °C. La reacción luego se calentó a 180 °C y se agregó hidróxido de potasio acuoso (3,8 ml, 67 mmol) cuidadosamente seguido por 8 lentejas de KOH. Luego de 1 hora, se agregaron otras 4 lentejas de KOH. La reacción se mantuvo bajo estas condiciones durante otras 2 h y luego se enfrió a temp. amb. y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con éter (x3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, gradiente de elución acetato de etilo en hexanos 0 a 30%, para dar 1-bencil-3-(2,2-dimetilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol (2,72 g, 84%) como un aceite transparente incoloro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 0,96 (6H, s), 4,85 (1H, s), 4,88 - 4,93 (1H, m), 5,26 (2H, s), 5,83 - 5,94 (1H, m), 6,02 (1H,

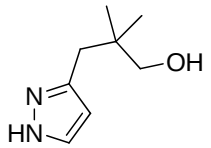
d), 7,12 - 7,17 (2H, m), 7,22 - 7,35 (3H, m), 7,64 (1H, d). A 2H multiplete es buried bajo the DMSO signal. *m/z*: ES+ [M+H]+ 241.

Preparación de 3-(1-bencil-1H-pirazol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



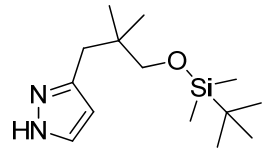
Se burbujeó ozono a través de una solución de 1-bencil-3-(2,2-dimetilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol (2,7 g, 11 mmol) en metanol (45 mL) a -78 °C durante 30 min, para dar una solución color amarillo verdoso claro. Luego se agregó borhidruro de sodio (1,1 g, 28 mmol), y la reacción se dejó calentar a temp. amb. Luego de 15 min, se agregaron otros 200 mg de borhidruro de sodio, y la reacción se mantuvo bajo estas condiciones durante otros 20 min. Luego la reacción se concentró bajo presión reducida y se detuvo con HCl acuoso concentrado (4,5 mL). La mezcla blanca resultante se diluyó con agua y acetato de etilo y se basificó con carbonato de potasio hasta pH 8. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se colocó en DCM y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexanos 0 a 100%, para dar 3-(1-bencil-1H-pirazol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (2,14 g, 78%) como un aceite transparente incoloro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 0,78 (6H, s), 2,42 (2H, s), 3,11 (2H, d), 4,44 (1H, t), 5,26 (2H, s), 6,04 (1H, d), 7,12 - 7,19 (2H, m), 7,23 - 7,36 (3H, m), 7,65 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 245.

Preparación de 2,2-dimetil-3-(1H-pirazol-3-il)propan-1-ol



Una mezcla desgasificada de 3-(1-bencil-1H-pirazol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (2,10 g, 8,59 mmol), ácido clorhídrico acuoso (1N; 3,9 mL, 3,9 mmol), y $Pd(OH)_2$ sobre carbono 20 % en peso (0,151 g, 0,21 mmol) se sometió a una atmósfera de hidrógeno y se calentó a 50 °C. Luego de 2 h, la reacción se filtró en caliente con un lavado con metanol. El filtrado transparente incoloro se concentró bajo presión reducida para dar un aceite color amarillo claro, que luego se concentró nuevamente desde tolueno (x3). Esto dio una goma color amarillo claro (sal de HCl 0,45 equiv) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 0,79 (6H, s), 2,55 (2H, s), 3,11 (2H, s), 6,18 (1H, d), 7,70 (1H, d), 9,63 (1H, s ancho). Señales de OH y HCl no observadas. *m/z*: ES+ [M+H]+ 155.

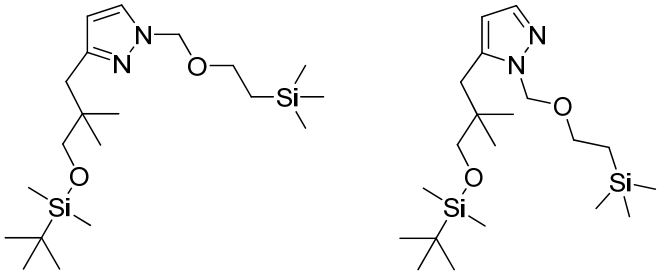
Preparación de 3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol



Se agregó TBS-Cl (50 % en peso en tolueno; 4,5 mL, 13 mmol) por goteo a una solución de 2,2-dimetil-3-(1H-pirazol-3-il)propan-1-ol crudo (sal de HCl 0,45 molar; 1,47 g, 8,59 mmol) e imidazol (1,75 g, 25,8 mmol) en DCM (81 mL) a temp. amb. Luego de 15 min, se agregó 1 mL adicional de TBS-Cl en tolueno. La mezcla blanca se mantuvo bajo estas condiciones durante 1,5 h y luego se volcó sobre bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases se

separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El aceite transparente incoloro resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexano 0 a 60%, para dar 3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol (2,13 g, 92%) como un aceite transparente color amarillo claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 0,00 (s, 6H), 0,75 (6H, s), 0,86 (9H, s), 3,22 (2H, s), 5,92 (1H, s ancho), 7,08 - 7,67 (1H, m), 12,35 (1H, s ancho). *m/z*: ES+ [M+H]+ 269.

Preparación de 3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol y 5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol

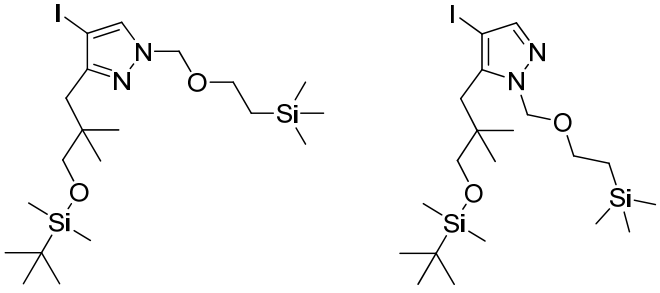


Aislado como una relación 2:3 de isómeros protegidos con SEM no identificados

Se agregó hidruro de sodio (60 % en peso en aceite mineral; 0,381 g, 9,52 mmol) en una porción a una solución de 3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol (2,13 g, 7,93 mmol) en DMF (11 mL) a 0 °C. Luego de 5 min, se agregó (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (SEM-Cl; 1,8 mL, 9,5 mmol) por goteo. Luego de 10 min, se agregaron otros 100 □L de SEM-Cl junto con 20 mg de NaH (suspensión en aceite mineral 60 % en peso). Después de unos últimos 15 min, la reacción se detuvo con bicarbonato

de sodio acuoso saturado y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado 50% (x2) y luego cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite transparente incoloro. Este aceite se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexanos 0 a 20%, para dar una mezcla no separada de 3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol y 5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (2,58 g, 81,6%) como una relación 2:3 de isómeros protegidos con SEM no identificados y un aceite transparente incoloro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) -0,09 - (-0,05) (9H, m), 0,02 - 0,07 (6H, m), 0,77-0,84 (8H, m), 0,89 (9H, s), 2,44 (1,2H, s), 2,65 (0,8H, s), 3,23 (0,8H, m), 3,27 (1,2H, m), 3,48 (2H, t), 5,31 (1,2H, s), 5,40 (0,8H, s), 6,05 (0,6H, d), 6,09 (0,4H, d), 7,40 (0,4H, d), 7,71 (0,6H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 399

Preparación de 3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol y 5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol

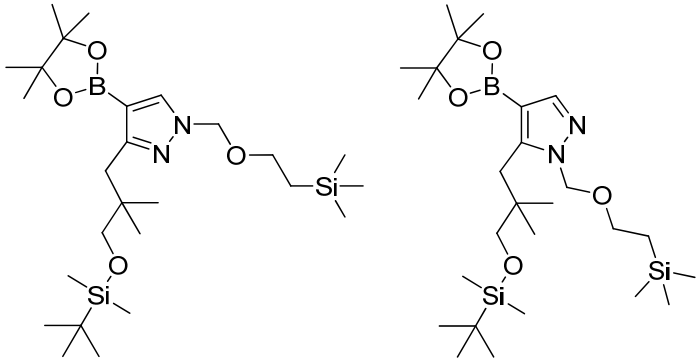


Aislado como una relación 2:3 de isómeros protegidos con SEM no identificados

Se agregó NIS (1,78 g, 7,91 mmol) a una solución de una mezcla 2:3 no identificada de 3-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol y 5-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (2,58 g, 6,48 mmol) en acetonitrilo (34 mL). Después de 18 h, se agregó 1,8 g adicional de NIS, y la reacción se calentó a 50 °C. Después de 4 h, se agregaron otros 400 mg de NIS. Después de otras 4 h, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se mantuvo bajo estas condiciones durante 18 h. La reacción luego se volcó sobre cloruro de sodio acuoso saturado 50% y se tituló con tiosulfato de sodio hasta haber desaparecido todo el color ámbar rojizo oscuro. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna, gradiente de elución acetato de etilo en hexanos 0 a 15%, para dar 3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol y 5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (2,93 g, 86%) como una mezcla 2:3 de isómeros protegidos con SEM no identificados en forma de un aceite color amarillo claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) -0,09 - (-0,05) (9H, m), 0,02 - 0,06 (6H, m), 0,76 - 0,92 (17H, m), 2,45 (1,2H, s), 2,71 (0,8H, s), 3,29 - 3,32 (0,8H, m), 3,34 - 3,37 (1,2H, m), 3,50 (2H, td), 5,33 (1,2H, s), 5,47 (0,8H, s), 7,56 (s, 0,4H), 7,96 (0,6H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 525.

Preparación de 3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol y 5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol

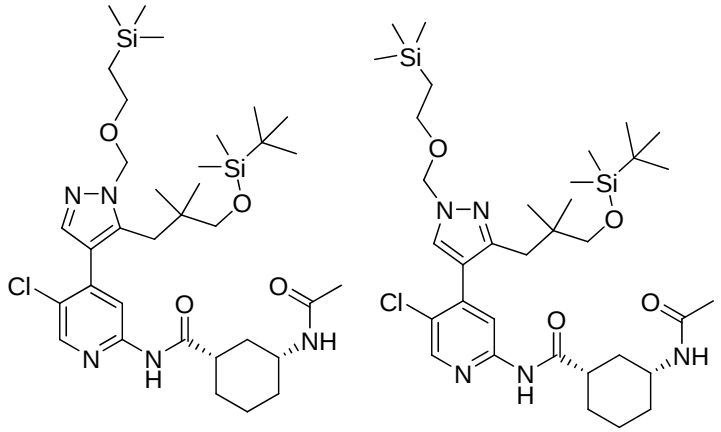


Aislado como una relación 3:2 de isómeros protegidos con SEM como se muestra

Se agregó complejo cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio en THF (1,3 M; 6,45 mL, 8,39 mmol) por goteo a una solución de una mezcla 2:3 no identificada de 3-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol y 5-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (2,93 g, 5,59 mmol) en THF (40 mL) a -78 °C. Luego de 1 hora, se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,8 mL, 8,9 mmol) por goteo, y la reacción se dejó agitar bajo estas condiciones durante 2 h. Luego la reacción se sumergió en un baño de hielo (0 °C). Después de otras 2 h, la reacción se volcó sobre cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexanos 0 a 10% a lo largo de 20 min) para dar una mezcla

3:2 identificada de 3-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol y 5-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (2,37 g, 80%) como un aceite transparente incoloro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) -0,09 - (-0,05) (9H, m), 0,01 - 0,06 (6H, m), 0,73 - 0,84 (8H, m), 0,87 - 0,92 (9H, m), 1,24 (12H, s), 2,63 (1,2H, s), 2,85 (0,6H, s), 3,26 (0,8H, s), 3,33 (1,2H, s), 3,50 (2H, t), 5,33 (1,2H, s), 5,43 (8H, s), 7,54 (4H, s), 7,91 (0,6H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 525.

Preparación de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida y (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida



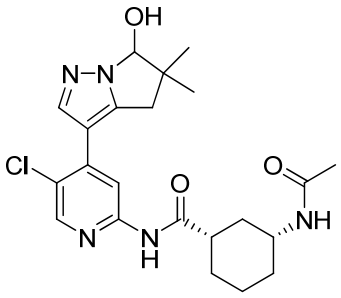
Aislado como una relación 3:7 de isómeros protegidos con SEM

Se agregó $PdCl_2$(dppf) (aducto DCM; 0,061 g, 0,07 mmol) y carbonato de cesio (1,45 g, 4,46 mmol) a una mezcla desgasificada de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-

iodopiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida (0,74 g, 1,49 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 12), una mezcla 3:2 de 3-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol y 5-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (0,813 g, 1,55 mmol), 1,4-dioxano (12 mL), y agua (2,5 mL). La mezcla se calentó a 93 °C y se mantuvo bajo estas condiciones durante 18 h. La reacción luego se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo color negro verdoso resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en hexano 50 a 100% luego metanol en acetato de etilo 0 a 10%, para dar (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida y (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(5-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-cloropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida (0,75 g, 73%) en una relación 3:7 de isómeros protegidos con SEM no identificados como un vidrio color ámbar claro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) -0,06 - 0,02 (15H, m), 0,61 (1,7H, s), 0,72 (4,3H, s), 0,81 (6,3H, s), 0,84 - 0,93 (4,7H, m), 1,04 - 1,22 (1H, m), 1,22 - 1,40 (3H, m), 1,71 - 1,87 (6H, m), 1,88 - 1,98 (1H, m), 2,58 - 2,73 (2,4H, m), 2,91 (0,6H, s), 3,12 (0,6H, s), 3,19 (1,4H, s), 3,55 - 3,67 (3H, m), 5,46 (1,3H, s), 5,57 (0,7H, s), 7,66 (0,3H, s), 7,78 (1H, d), 8,09 (0,7H, s), 8,12 - 8,15 (0,3H, s), 8,15-8,17 (0,7H,

s), 8,42-8,44 (0,7H, s), 8,46 (0,3H, s), 10,64 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 692.

Ejemplo 82: Preparación de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(6-hidroxi-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida

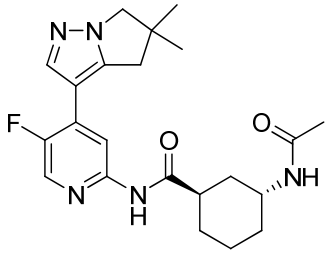


Mezcla desconocida de diastereómeros dado que la configuración de hidroxi es desconocida

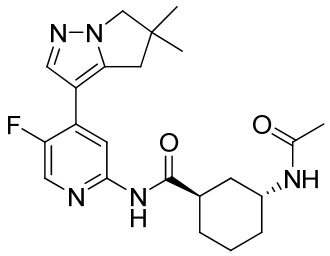
Se agregó trióxido de piridina azufre (0,30 g, 1,9 mmol) a una solución de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida (0,48 g, 1,1 mmol, preparada en el Ejemplo 82a) en DCM (6,8 mL) y sulfóxido de dimetilo (3,4 mL) a 0 °C. La solución resultante se mantuvo bajo estas condiciones durante 15 minutos y luego se volcó sobre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado 50% y luego cloruro de sodio acuoso saturado 100%. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo turbio resultante se colocó en DCM y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución metanol en acetato de etilo 0 a 40%, para dar un sólido espumoso blanco (460 mg). Este sólido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Fenilo Prep, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 0,2% de NH_4OH, pH 10) y

metanol como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(6-hidroxi-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida (255 mg, 53%) como un sólido espumoso blanco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 27 °C) 0,99 - 1,16 (4H, m), 1,20 (3H, s), 1,23 - 1,40 (3H, m), 1,73 - 1,83 (6H, m), 1,89 (1H, d), 2,56 - 2,68 (1H, m), 2,75 (1H, d), 2,95 (1H, d), 3,50 - 3,63 (1H, m), 5,25 (1H, s), 6,92 (1H, s ancho), 7,75 (1H, d), 8,04 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,36 (1H, s), 10,56 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 446.

Ejemplos 83 y 84: Preparación de (1R,3R)-3-acetamido-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida y (1S,3S)-3-acetamido-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida



Ejemplo 83, Isómero 1



Ejemplo 84, Isómero 2

Los Ejemplos 83 y 84 son enantiómeros puros. La configuración absoluta para los Ejemplos 83 y 84 es desconocida, pero son opuestas entre sí. La configuración relativa es trans para ambos Ejemplos 83 y 84.

Se agregó trietilamina (0,29 mL, 2,1 mmol) y anhídrido acético (0,066 mL, 0,70 mmol) a trans-3-amino-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida racémica (0,24 g, 0,64 mmol) en DCM (4 mL). Luego de agitar a temp. amb.

durante 1 hora, la mezcla se lavó con agua y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución MeOH en DCM 0 a 10%, para dar trans-3-acetamido-N-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida racémica (0,270 g) como un aceite incoloro. El material racémico se resolvió mediante HPLC preparativa (columna Fenomonex Lux C4, sílice de 20 µm, 50 mm de diámetro, 250 mm de longitud), usando una mezcla 70/30 de Heptano/IPA como eluyente a 120 mL/min. Las fracciones que contenían el isómero 1 (primero en eluir) y el isómero 2 (segundo en eluir) se evaporaron hasta secar. El isómero 1 (114 mg) se purificó nuevamente mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes para dar el isómero 1 de trans-3-acetamido-N-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida (0,081 g, 31%).

El isómero 2 de trans-3-acetamido-N-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida (0,090 g, 34%) se aisló de la primera purificación quiral preparativa.

Ejemplo 83, Isómero 1:

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,29 (6H, s), 1,45 - 1,83 (9H, m), 1,86 (3H, s), 2,71 - 2,84 (1H, m), 2,94 (2H, s), 3,94 (2H, s), 7,54 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,22 - 8,34 (2H, m), 10,30 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 414.

Ejemplo 84, Isómero 2:

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30 °C) 1,35 (6H, s), 1,44 - 1,92 (7H, m), 1,95 - 2,04 (4H, m), 2,54 (1H, s), 3,02 (2H,

s), 3,94 (2H, s), 4,17 - 4,35 (1H, m), 5,57 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,08 (2H, d), 8,34 (1H, d). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 414.

Condiciones analílicas quirales:

Columna: columna Quiralpak IA ID-2

Dimensiones de columna: 5 µm, 4,6 mm de diámetro, 250 mm de longitud,

Fase móvil A: Heptano

Fase móvil B: Isopropanol

Gradiente: Fase móvil B isocrática 30%

Velocidad de flujo: 2 mL/min a lo largo de 15 min

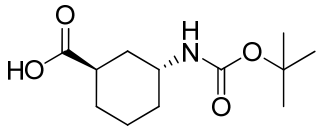
Tiempo de retención: 6,34 min, Ejemplo 83, Isómero 1

8,93 min, Ejemplo 84, Isómero 2

e.e. >98% (ambos isómeros)

Los procedimientos usados para preparar trans-3-amino-***N***-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida racémica se describen a continuación:

Preparación de ácido trans-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexano-1-carboxílico racémico

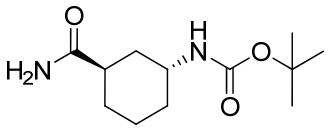


racémico

Una solución de clorhidrato de ácido trans-3-aminociclohexancarboxílico racémico (2,00 g, 11,1 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (7,9 mL, 44 mmol) en 1,4-dioxano (16 mL) y agua (16 mL) se enfrió a 0 °C. Luego se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (2,67 g, 12,25 mmol) en porciones a la mezcla de reacción, que se dejó calentar a temp. amb. Después de agregar la porción final, la mezcla

de reacción luego se enfrió a 0 °C, y se agregó ácido clorhídrico acuoso 2 M para ajustar el pH a 2. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. La mezcla resultante se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido blanco resultante se secó bajo vacío durante 18 h para dar ácido trans-3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexano-1-carboxílico racémico (2,73 g, 101%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 30 °C) 1,25 - 1,33 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,45 - 1,61 (6H, m), 1,71 - 1,81 (1H, m), 2,58 - 2,69 (1H, m), 3,55 (1H, s ancho), 6,71 (1H, s ancho), 12,03 (1H, s ancho).

Preparación de trans-(-3-carbamoilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo racémico

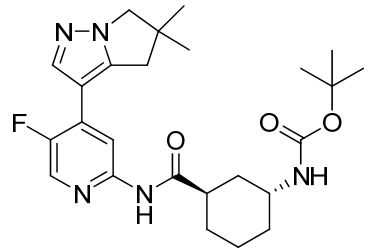


racémico

Se agregó CDI (3,14 g, 19,39 mmol) a una solución de ácido trans-3-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexancarboxílico racémico (1,73 g, 7,11 mmol) en DMF (15 mL) a 40 °C. La mezcla resultante se mantuvo bajo estas condiciones durante 4 h. La mezcla de reacción luego se enfrió a 0 °C y se agregó sal de ácido acético y amoníaco (3,49 g, 45,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temp. amb. y se agitó durante otras 60 h. La mezcla de reacción se volcó sobre agua helada, y la mezcla resultante se filtró. El precipitado recogido se secó bajo vacío para dar trans-(3-carbamoilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo racémico (0,95 g, 61%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 1,45 (9H, s), 1,48 - 1,56 (2H, m), 1,62 - 1,78 (4H, m), 1,79 - 1,92 (2H, m),

2,45 (1H, dt), 3,84 (1H, s), 4,57 (1H, s), 5,35 (1H, s ancho), 5,66 (1H, s ancho).

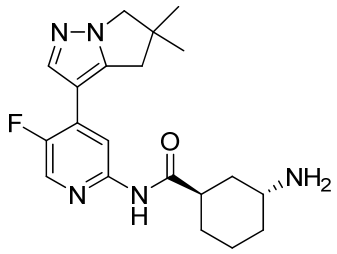
Preparación de (trans-3-((4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo racémico



racémico

Se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,094 g, 0,08 mmol) a (trans-3-carbamoilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo racémico (0,235 g, 0,97 mmol), 3-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (0,215 g, 0,81 mmol, preparado de acuerdo con el Ejemplo 25), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (0,094 g, 0,16 mmol) y carbonato de cesio (0,791 g, 2,43 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (1,2 mL). La suspensión resultante se desgasificó durante 10 minutos bajo nitrógeno y luego se agitó a 100 °C durante 48 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (40 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los materiales orgánicos combinados se evaporaron para dar un material crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, gradiente de elución acetato de etilo en heptano 0 a 60%. Las fracciones puras se evaporaron hasta secar para dar (trans-3-((4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo racémico (0,322 g, 84%) como un sólido espumoso blanco. *m/z*: ES+ [M+H]+ 472.

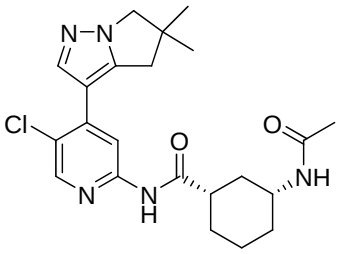
Preparación de trans-3-amino-*N*-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida racémica



racémico

Se agregó ácido trifluoroacético (2,3 g, 20 mmol) a una solución de (trans-3-((4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de tert-butilo racémico (0,322 g, 0,68 mmol) en DCM (10 mL). Luego de 15 min, la reacción se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 en MeOH 1M y las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para dar trans-3-amino-N-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida racémica (0,237 g, 93%) como una película seca blanca. *m/z*: ES+ [M+H]+ 372.

Ejemplo 85: Preparación de (1S,3R)-3-acetamido-*N*-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida



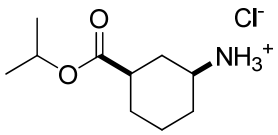
Se agregó 5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-amina (56,7 g, 215,7

mmol) y piridina (0,073 L, 863 mmol) a una suspensión fina de ácido (1S,3R)-3-acetamidociclohexano-1-carboxílico (49,9 g, 84% p/p, 227 mmol) en EtOAc (1 L) bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se agregó anhídrido 1-propanfosfónico (T_3P, $\geq$50 % en peso en EtOAc; 206 g, 324 mmol) lentamente durante 1 hora. Después de otras 20 h de agitación, se agregó agua (400 mL), y la mezcla bifásica se agitó durante otros 10 minutos. La fase orgánica se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado (300 mL) y agua (300 mL). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida, y el sólido resultante se colocó en acetonitrilo (300 mL) y se concentró nuevamente bajo presión reducida. Se agregó acetonitrilo (450 mL) nuevamente, y la suspensión resultante se calentó a 70 °C. Se agregaron cristales de siembra, y la suspensión espesa se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla luego se enfrió a 20 °C y se mantuvo bajo estas condiciones durante 3 días. La suspensión se filtró, y el precipitado aislado se lavó con acetonitrilo (3 x 100 mL) y luego se secó bajo presión reducida a 45 °C. Esto dio (1S,3R)-3-acetamido-***N***-(5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida como un sólido cristalino blancuzco (83,2 g, 90%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 23 °C) 1,08 - 1,23 (1H, m), 1,33 (6H, s), 1,37 - 1,57 (3H, m), 1,86 - 2,04 (6H, m), 2,26 (1H, d), 2,38 - 2,52 (1H, m), 2,95 (2H, s), 3,79 - 3,92 (1H, m), 3,94 (2H, s), 5,51 (1H, d), 8,09 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,24 (1H, s). ***m/z***: ES+ [M+H]+ 430. Caracterización consistente con el Ejemplo 14.

Los cristales obtenidos del Ejemplo 85 se analizaron por XRPD, confirmando que el sólido contiene exclusivamente la Forma A, caracterizada previamente en el Ejemplo 14.

Los procedimientos usados para preparar los materiales de partida 5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-amina y ácido (1S,3R)-3-acetamidociclohexano-1-carboxílico se describen a continuación:

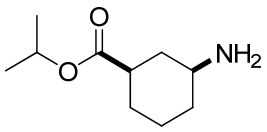
Preparación de cloruro de cis-3-(isopropoxicarbonil)ciclohexanaminio



racémico

Se agregó ácido clorhídrico (5 to 6 M en 2-propanol; 16 mL) a una suspensión de ácido 3-aminobenzoico (10 g, 73 mmol) en 2-propanol (100 mL). Luego se agregó rodio (5% en Al_2O_3; 0,75 g, 0,36 mmol), y la mezcla se sometió a una atmósfera de hidrógeno (8 bar) a 100 °C durante 3 días. Se agregó más ácido clorhídrico (5 to 6 M en 2-propanol; 5 mL), y la mezcla se agitó a 70 °C en un recipiente de acero sellado durante otros 2 días. La mezcla luego se filtró a través de Celite® usando lavados con 2-propanol (2 x 10 mL) y agua (2 x 20 mL). El material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco. Este sólido se trató con 2-propanol (50 mL) y se concentró nuevamente bajo presión reducida antes de suspenderse en 100 mL de acetato de isopropilo caliente (70 °C). La mezcla se enfrió lentamente a 20 °C y luego se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla se filtró, y el sólido recogido se lavó con acetato de isopropilo (3 x 30 mL) y se secó bajo presión reducida para dar cloruro de cis-3-(isopropoxicarbonil)ciclohexanaminio (7,5 g, 46%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O, 23 °C) 1,27 (6H, d), 1,30 - 1,57 (4H, m), 1,90 - 2,14 (3H, m), 2,28 (1H, d), 2,52 (1H, tt), 3,20 - 3,36 (1H, m), 5,01 (1H, hept).

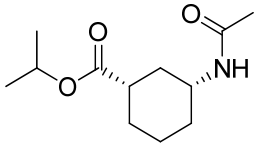
Preparación de cis- 3-aminociclohexancarboxilato de isopropilo



racémico

Una solución de hidróxido de sodio (2,72 g, 68,1 mmol) en agua (20 mL) se agregó lentamente a una mezcla de cloruro de cis-3-(isopropoxicarbonil)ciclohexanaminio (14,0 g, 62 mmol) en agua (50 mL) y acetato de i-Pr (150 mL) a 20 °C hasta obtener un pH de 10,9. La fase acuosa se extrajo con acetato de i-Pr (2 x 50 mL) y la fase orgánica combinada se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se concentró nuevamente desde acetato de isopropilo (2 x 20 mL) para dar 3-aminociclohexancarboxilato de cis-isopropilo como un aceite no viscoso incoloro (11,86 g, 100% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 20 °C) 0,83 - 0,97 (1H, m), 0,82 - 1,27 (5H, m), 1,11 (6H, d), 1,67 - 1,82 (3H, m), 1,93 - 2,02 (1H, m), 2,18 (1H, tt), 2,56 (1H, tt), 4,88 (1H, hept).

Preparación de (1S,3R)- 3-acetamidociclohexancarboxilato de isopropilo



quiral

Se agregó NOVOZYM 435 (3 g, adquirido de Novozymes A/S Dinamarca (actividad 10000 PLU/g)) a una solución transparente de cis- 3-aminociclohexancarboxilato de isopropilo (59,4 g, 298 mmol) en acetato de isopropilo (480 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h y luego se filtró. El precipitado recogido se lavó con acetato de isopropilo (150 mL), y el material filtrado se lavó con

ácido clorhídrico acuoso (2 M; 200 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (3 x 150 mL), y las fases orgánicas combinadas se filtraron nuevamente y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco (43 g). Este sólido se colocó en acetato de isopropilo (2 x 200 mL) y se concentró nuevamente bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de isopropilo (400 mL) y se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado (50 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (100 mL), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco. Este sólido se colocó en acetato de isopropilo (2 x 100 mL) y nuevamente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se trató con ciclopentilmetiléter (70 mL) y ciclohexano (140 mL). Esto dio una suspensión, que se calentó a 70 °C. Se obtuvo una solución homogénea, que, luego de enfriarse a 20 °C, se tornó una mezcla. Se agregaron cristales de siembra a 50 °C. La suspensión resultante se agitó durante 2 días y luego se filtró y lavó el sólido con ciclopentilmetiléter en ciclohexano 33% (2 x 30 mL). Después de secar bajo presión reducida, se obtuvo (1S,3R)- 3-acetamidociclohexancarboxilato de isopropilo (26,8 g, 40%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 20 °C) 1,01 - 1,13 (1H, m), 1,20 (6H, d), 1,22 - 1,45 (3H, m), 1,77 - 1,93 (3H, m), 1,94 (3H, s), 2,12 - 2,26 (1H, m), 2,37 (1H, tt), 3,70 - 3,91 (1H, m), 4,96 (1H, p), 5,67 (1H, d).

Condiciones de SFC analítica:

Columna: Lux C2

Dimensiones de columna: 3 µm, 4,6 mm de diámetro, 150 mm de longitud,

Temperatura de columna: 40 °C

Fase móvil A: CO_2 (100%)

Fase móvil B: Isopropanol

Gradiente: Fase móvil B isocrática 15%

Presión de salida: 120 bar

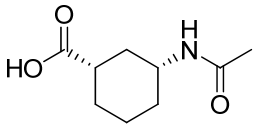
Velocidad de flujo: 3,5 mL/min a lo largo de 5 min

Tiempo de retención: 1,9 min, (1R,3S)- 3-acetamidociclohexancarboxilato de isopropilo

2,7 min, (1S,3R)- 3-acetamidociclohexancarboxilato de isopropilo

e.e. 99,9%, (1S,3R)- 3-acetamidociclohexancarboxilato de isopropilo

Preparación de ácido (1S,3R)-3-acetamidociclohexancarboxílico

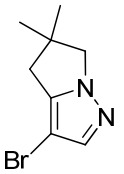


quiral

Una solución de hidróxido de sodio acuoso (3,8 M; 3,9 mL, 14,8 mmol) se agregó bajo una atmósfera de nitrógeno a una solución de (1S,3R)- 3-acetamidociclohexancarboxilato de isopropilo (1,71 g, 7,37 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora y luego se agregó una solución de ácido clorhídrico acuoso (3,8 M; 4,5 mL) a la mezcla hasta alcanzarse un pH de 1. Se agregó acetato de etilo (10 mL), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida a 40 °C. El residuo resultante se concentró nuevamente desde acetato de etilo (2 x 10 mL) para dar ácido (1S,3R)-3-acetamidociclohexancarboxílico (1,4 g, 94%; 92 % en peso) contaminado con cloruro de sodio como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, 20 °C) 1,08 - 1,47 (4H, m), 1,78 -

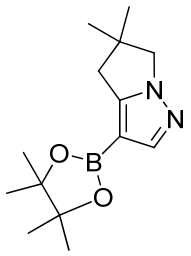
1,99 (6H, m), 2,12 (1H, d), 2,3 - 2,45 (1H, m), 3,58 - 3,74 (1H, m). *m/z*: ES+ [M+H]+ 186.

3-Bromo-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol



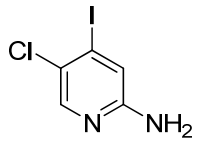
Un reactor se cargó con 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (79,5 g, 525 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 14) y CH_2Cl_2 (800 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó NBS (95,4 g, 533 mmol) en porciones a lo largo de 15 minutos. La temperatura de reacción se mantuvo entre 20 y 23 °C durante la adición. Después de 0,5 h de agitación a 20 °C, se agregó una solución de Na_2SO_3 acuoso 8 % en peso (250 mL), y la mezcla bifásica se agitó bajo estas condiciones durante 45 minutos. La fase orgánica se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado (1 x 250 mL, 1 x 200 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica luego se concentró bajo presión reducida a 30 °C y 400 mbar. El residuo resultante se concentró nuevamente desde THF (3 x 100 mL) para dar 3-bromo-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (138 g, 99%; 81 % en peso según análisis por RMN) como un aceite color marrón pálido. Este material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 20 °C) 1,29 (6H, s), 2,64 (2H, s), 3,89 (2H, s), 7,41 (1H, s).

Preparación de 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol



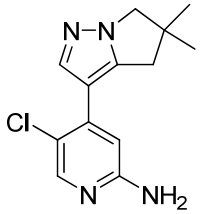
Una solución de butillitio (2,5 M en hexanos; 0,309 L, 774 mmol) se agregó lentamente a una solución de 3-bromo-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (137 g, 516 mmol; 81 % en peso) y borato de triisopropilo (0,21 L, 929 mmol) en THF (0,7 L) y tolueno (0,7 L) a - 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno en un recipiente de 3 bocas de 3 L equipado con un termómetro. La temperatura de reacción se mantuvo entre - 65 a - 70 °C durante la adición. Luego de completarse la adición se agregó una solución de 2,3-dimetilbutan-2,3-diol (91 g, 774 mmol) en tolueno (0,5 L) durante 10 minutos. La mezcla se dejó alcanzar lentamente la temp. amb. en el baño de hielo y luego se agitó durante otras 18 h. La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de 5L que contenía una solución fría 10 °C de cloruro de amonio acuoso saturado (2,5 L). La mezcla bifásica se agitó durante 15 minutos a 20 °C, y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 500 mL) y luego se concentró a 35 °C para dar 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol como un sólido amarillo claro (194 g, 92%; 64 % en peso según análisis por RMN). Este material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 20 °C) 1,21 (6H, s), 1,26 (12H, s), 2,77 (2H, s), 3,84 (2H, s), 7,74 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 263.

Preparación de 5-cloro-4-iodopiridin-2-amina



Se agregó 5-cloro-2-fluoro-4-iodopiridina (90 g, 350 mmol) disuelta en NMP (200 mL) a una solución a 10 °C de hidróxido de amonio acuoso concentrado (ac. 26%; 298 g, 4,54 mol). La temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 10 °C durante la adición. El recipiente se selló y luego se calentó a 100 °C. Después de 18 h, la mezcla se enfrió a temp. amb., después de lo cual se obtuvo una suspensión. La mezcla cruda se combinó con la obtenida en un experimento a pequeña escala realizado bajo condiciones idénticas comenzando a partir de 8 g (31 mmol) de 5-cloro-2-fluoro-4-iodopiridina. Se agregó MTBE (500 mL) y agua (200 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con MTBE (2 x 250 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y luego se concentró bajo presión reducida para dar un sólido beige. Este sólido se concentró nuevamente bajo presión reducida desde MTBE (2 x 200 mL) para eliminar el agua residual. Luego la mezcla cruda se disolvió en tolueno caliente (65 °C) (400 mL) usando un evaporador rotativo. La mezcla luego se dejó alcanzar lentamente 45 °C después de lo cual se agregaron cristales de siembra. La suspensión obtenida se dejó enfriar lentamente hasta 10 °C y luego se agitó durante otras 18 h bajo estas condiciones. La suspensión se filtró y el sólido recogido se lavó con tolueno helado (2 x 70 mL). Esto dio 5-cloro-4-iodopiridin-2-amina (63,8 g, 65,9%) como un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 20 °C) 6,23 (2H, s), 7,04 (1H, s), 7,92 (1H, s).

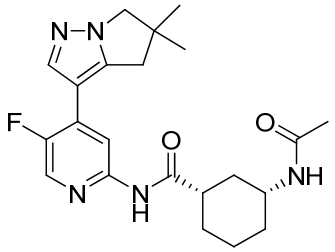
Preparación de 5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-amina



Se agregó carbonato de potasio (81 g, 582,6 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (3,41 g, 4,66 mmol) en forma secuencial a una mezcla desgasificada de 5-cloro-4-iodopiridin-2-amina (59,9 g, 233 mmol) y 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (64 % en peso; 110 g, 268 mmol) en acetonitrilo (500 mL) y agua (500 mL). La mezcla bifásica transparente color rojo pálido se calentó a 50 °C. Luego de agitar energéticamente durante 2 h, se agregó más $Pd(dppf)Cl_2$ (1,0 g, 1,4 mmol), y la mezcla se agitó durante otras 20 h bajo estas condiciones. La mezcla luego se enfrió a 20 °C y se agregó acetato de etilo (450 mL). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua (200 mL) Luego se agregó secuestrante de Pd Silicicle (SilaMetS)-tiol, (cat# R51030B; 20 g) a la fase orgánica, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 h a 20 °C. La mezcla luego se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido marrón. Este sólido se disolvió en DCM (100 mL), y la solución luego se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice, eluyendo con 2-propanol en CH_2Cl_2 5%. Las fracciones con producto se concentraron bajo presión reducida para dar un sólido marrón. Se agregó metilisobutilcetona (MIBK, 250 mL), y la suspensión resultante se calentó a 70 °C y luego se enfrió lentamente a 20 °C. La suspensión resultante se agitó bajo estas condiciones durante 18 h y luego se filtró se lavó con

metilisobuilcetona (5 x 30 mL) para dar 5-cloro-4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)piridin-2-amina como un sólido color rosado claro (50,7 g, 193 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 20 °C) 1,28 (6H, s), 2,81 (2H, s), 3,91 (2H, s), 4,56 (2H, s ancho), 6,41 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,03 (1H, s). *m/z*: ES+ [M+H]+ 263.

Ejemplo 86: Preparación de (1S,3R)-3-acetamido-N-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida



Se agregó 4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-amina (31,8 g, 129 mmol) y piridina (43,9 mL, 517 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a 20°C a una suspensión de ácido (1S,3R)-3-acetamidociclohexano-1-carboxílico (29,9 g, 136 mmol; 84 % en peso, preparado de acuerdo con el Ejemplo 85) en EtOAc (800 mL). Se agregó T_3P ($\geq$50 % en peso en EtOAc; 123 g, 194 mmol) durante 40 minutos, y la mezcla resultante se agitó durante 21 h bajo estas condiciones. Luego se agregó agua (400 mL). La mezcla bifásica se agitó durante 10 minutos, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado (300 mL) y agua (300 mL) antes de filtrarse y concentrarse bajo presión reducida para dar un semisólido marrón oscuro. Se agregó acetonitrilo (250 mL), y la mezcla se calentó a 70 °C después de lo cual se obtuvo una solución homogénea marrón. La mezcla se dejó alcanzar 60 °C, se agregó más acetonitrilo (200 mL), y la suspensión se agitó durante otras 2 h bajo estas condiciones antes de dejarse enfriar

lentamente a 20 °C. La suspensión obtenida se agitó durante 3 días y luego se filtró y lavó el sólido con CH_3CN (250 mL). Después de secar bajo presión reducida a 48 °C durante 20 h, se obtuvo (1S,3R)-3-acetamido-N-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida (49,2 g, 119 mmol) como un sólido cristalino blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 20 °C) 1,08 - 1,23 (1H, m), 1,33 (6H, s), 1,37 - 1,58 (3H, m), 1,88 – 1,94 (1H, m), 1,96 – 2,01 (5H, m), 2,26 (1H, d), 2,38 - 2,42 (1H, m), 3,00 (2H, s), 3,80 - 3,91 (1H, m), 3,93 (2H, s), 5,47 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,09 - 8,17 (2H, m), 8,31 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 414. Consistente con la caracterización en el Ejemplo 25.

Los cristales de (1S,3R)-3-acetamido-N-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida obtenidos por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 86 se analizaron por XRPD. Los resultados se tabulan a continuación y se muestran en la Figura 5, confirmando que el sólido contiene exclusivamente la Forma B.

Los picos principales de (1S,3R)-3-acetamido-N-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida, Forma B se muestran en la Tabla 3 a continuación:

Pico	2θ	Intensidad %
1	8,3	100,0 (vs)
2	11,0	12,6 (s)
3	13,1	13,5

		(s)
4	16,6	51,0 (vs)
5	19,4	42,7 (vs)
6	20,4	11,7 (s)
7	22,3	68,0 (vs)
8	27,0	17,1 (s)
9	27,2	22,0 (s)
10	28,6	32,1 (vs)

De acuerdo con la presente invención se provee una forma cristalina, Forma B, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 8,3, 11,0, 13,1, 16,6, 19,4, 20,4, 22,3, 27,0, 27,2 y 28,6 °. El análisis DSC indicó que la Forma B funde con un punto de inicio a 191 °C y un pico a 193 °C. El análisis TGA indicó que la Forma B exhibe una pérdida de masa de aproximadamente 1,6% al calentarse desde 22 °C hasta 210 °C. Un termograma DSC/TGA representativo se muestra en la Figura 6.

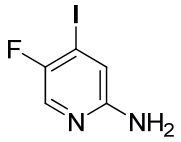
Conversión de Forma A a Forma B

Se agregó 100 mg de (1S,3R)-3-acetamido-N-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida, Forma A (aislada del Ejemplo 25) en un vial de 20 mL. Al vial, se agregó 2,0 mL de acetona para obtener una suspensión. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente

durante el fin de semana y luego se secó por evaporación el aire. El sólido blanco resultante obtenido se caracterizó y se identificó como (1S,3R)-3-acetamido-N-(4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)ciclohexan-1-carboxamida, Forma B.

Los procedimientos usados para preparar el material de partida 4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-amina se describen a continuación:

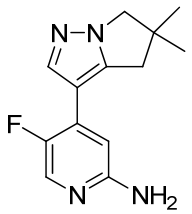
Preparación de 5-fluoro-4-iodopiridin-2-amina



Un recipiente de hidrogenación de acero de 5L se cargó con amoníaco acuoso (26%; 777 g, 11,9 mol) y 2,5-difluoro-4-iodopiridina (220 g, 913 mmol). La mezcla se enfrió a 5 °C, y se agregó NMP (500 mL) lentamente a lo largo de algunos minutos (evolución de gas). El recipiente se selló y la mezcla de reacción luego se calentó a 100 °C. Después de 36 h, la temperatura de reacción se disminuyó a 90 °C, y la reacción se mantuvo bajo estas condiciones durante 3,5 días. La mezcla luego se enfrió a 5 °C, y se agregó MTBE (1 L) y agua (500 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (2 x 500 mL), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El sólido amarillo pálido resultante se concentró nuevamente desde MTBE (2 x 500 mL), y luego se agregó tolueno (400 mL). La mezcla resultante se calentó a 70 °C, y se obtuvo una solución homogénea marrón. Se agregó heptano (500 mL) lentamente. La solución homogénea luego se dejó alcanzar lentamente 18 °C en un baño de agua y se agregaron cristales de siembra una vez que la mezcla alcanzó 42 °C. La mezcla se agitó durante la noche bajo

estas condiciones. La suspensión se filtró, y el sólido recogido se lavó con tolueno en heptano 45% (200 mL) y luego se secó bajo presión reducida a 40 °C para dar 5-fluoro-4-iodopiridin-2-amina (111 g, 51%) como un sólido color gris pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 20 °C) 4,52 (2H, s ancho), 6,89 (1H, d), 7,79 (1H, s).

Preparación de 4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-amina



Se agregó carbonato de potasio (63,1 g, 457 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (2,67 g, 3,66 mmol) en forma secuencial bajo nitrógeno a una mezcla desgasificada de 5-fluoro-4-iodopiridin-2-amina (43,5 g, 182,8 mmol) y 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol (86 g, 210 mmol; 64 % en peso, preparado de acuerdo con el Ejemplo 85) en acetonitrilo (400 mL) y agua (400 mL). La mezcla bifásica color rojo pálido se calentó a 50 °C y se agitó enérgicamente durante 5 h. La reacción se enfrió y luego se agregó acetato de etilo (400 mL). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua (200 mL). Se agregó secuestrante de Pd Silicicle (SilaMetS)-tiol, (cat# R51030B, 10 g) a la fase orgánica, y la mezcla luego se agitó durante la noche a 20 °C. La mezcla se filtró, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un sólido marrón. Se agregó isopropanol (200 mL), y la mezcla se calentó a 70 °C dando una solución homogénea color marrón oscuro. La mezcla luego lentamente se dejó enfriar a 20 °C y luego se agitó durante 15 h. La suspensión obtenida se filtró y el

sólido recogido se lavó con isopropanol frío (4 °C) (3 x 30 mL) para dar 4-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-5-fluoropiridin-2-amina (32 g, 71%) como un sólido marrón pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 20 °C) 1,34 (6H, s), 2,91 (2H, s), 3,95 (2H, s), 4,30 (2H, s), 6,51 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,93 (1H, d). *m/z*: ES+ [M+H]+ 247.

Todas las referencias citadas en la presente, incluyendo patentes, solicitudes de patente, publicaciones, libros de texto, y similares, y las referencias citadas en los mismos, se incorporan a la presente a modo de referencia en su totalidad para todo fin, salvo que ya estén incorporadas.