NOVEDOSOS DERIVADOS DE PIRAZOLO-PIRROLO-PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE P2X3

La presente invención cubre derivados de pirazolo-pirrolo-pirimidin-diona (compuestos PPPD) de la fórmula general (I) como se describe y se define en esta memoria, métodos de preparación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, y el uso de dichos compuestos para la fabricación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, en particular de trastornos neurogénicos, como agente único en combinación con otros principios activos.

ANTECEDENTES

El purinoceptor 3 de P2X es una proteína que en los seres humanos está codificada por el gen P2RX3 (Garcia-Guzman M, Stuhmer W, Soto F (Sep 1997). "Molecular characterization and pharmacological properties of the human P2X3 purinoceptor". Brain Res Mol Brain Res 47 (1–2): 59–66). El producto de este gen pertenece a la familia de purinoceptores para ATP. Este receptor funciona como canal de iones de compuerta de ligando y transduce la activación de nociceptores evocada por ATP.

Los purinoreceptores P2X son una familia de canales iónicos de compuerta de ligando que están activados por ATP. Hasta ahora, se han clonado siete miembros de esta familia, que comprenden P2X1-7 [Burnstock 2013, front Cell Neurosci 7:227]. Estos canales pueden existir como homómeros y heterómeros [Saul 2013, front Cell Neurosci 7:250]. Las purinas, tales como ATP, han sido reconocidas como neurotransmisores importantes y mediante activación a través de sus respectivos receptores se han implicado en varias funciones fisiológicas y patofisiológicas [Burnstock 1993, Drug Dev Res 28:196-206; Burnstock 2011, Prog Neurobiol 95:229-274; Jiang 2012, Cell Health Cytoskeleton 4:83-101].

Entre los miembros de la familia de P2X, en particular el receptor P2X3 se ha reconocido como mediador importante de nocicepción [Burnstock 2013, Eur J Pharmacol 716:24-40; North 2003, J Phyiol 554:301-308; Chizh 2000, Pharmacol Rev 53:553-568]. Esto se explica principalmente en los ganglios de la raíz dorsal en un subconjunto de neuronas sensoriales nociceptivas. Durante la inflamación,

la expresión del receptor de P2X3 se aumenta, y se ha descrito que la activación del receptor de P2X3 sensibiliza los nervios periféricos [Fabretti 2013, front Cell Neurosci 7:236].

La función prominente del receptor de P2X3 en la nocicepción se ha descrito en varios modelos animales, incluyendo modelos de ratón y rata para dolor agudo, crónico e inflamatorio. Los ratones con knock-out del receptor de P2X3 muestran una respuesta reducida al dolor [Cockayne 2000, Nature 407:1011-1015; Souslova 2000, Nature 407:1015-1017]. Se ha demostrado que los antagonistas del receptor de P2X3 actúan como anti-nociceptivos en diferentes modelos de dolor y dolor inflamatorio [Ford 2012, Purin Signal 8 (Suppl 1):S3-S26]. El receptor de P2X3 también ha demostrado integrar diferentes estímulos nociceptivos. La hiperalgesia inducida por PEG2, ET-1 y dopamina han demostrado estar mediados todos por la liberación de ATP y la activación del receptor de P2X3 [Prado 2013, Neuropharm 67:252-258; Joseph 2013, Neurosci 232C: 83-89].

Además de esta función prominente en la nocicepción y en enfermedades relacionadas con dolor que involucran tanto dolor crónico como agudo, el receptor de P2X3 ha demostrado que está involucrado en enfermedades y trastornos genitourinarios, gastrointestinales y respiratorios, incluyendo vejiga súperactiva y tos crónica [Ford 2013, front Cell Neurosci 7:267; Burnstock 2014, Purin Signal 10(1):3-50]. La liberación de ATP ocurre en estos 2 ejemplos de células epiteliales, lo que a su vez activa el receptor de P2X3 e induce la contracción de la vejiga y de los músculos pulmonares lo que conduce respectivamente al vaciamiento y a la tos.

Las subunidades P2X3 no solo forman homotrímeros sino también heterotrímeros con subunidades P2X2. Las subunidades P2X3 y P2X2 también se expresan en las fibras nerviosas que enervan la lengua, y allí las papilas gustativas [Kinnamon 2013, front Cell Neurosci 7:264]. En un entorno fisiológico, los receptores que contienen subunidades P2X3 y/o P2X2 están involucrados en la transmisión del gusto de la lengua (amargo, dulce, salado, sabroso y amargo). Datos recientes muestran que mientras se bloquea el receptor monomérico P2X3 solo es importante lograr eficacia anti-nociceptiva, el bloqueo no selectivo de ambos, el receptor homomérico P2X3 y el receptor heteromérico P2X2/3 conduce a cambios en la percepción del gusto, lo cual podría limitar el uso terapéutico de los

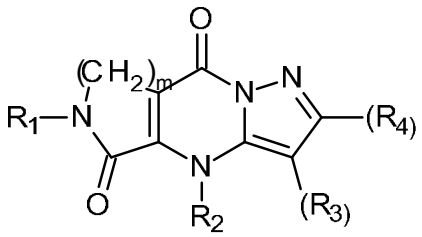
antagonistas del receptor P2X3 y P2X2/3 no selectivo [Ford 2014, purines 2014, abstract book p15]. Por lo tanto, los compuestos que se diferencian entre los receptores P2X3 y P2X2/3 son altamente deseables.

Los compuestos que bloquean a la vez la subunidad P2X3 exclusivamente que contiene el canal iónico (homómero P2X3) así como el canal iónico compuesto por la subunidad P2X2 y P2X3 (heterotrímero P2X2/3) se llaman antagonistas no selectivos del receptor P2X3 y P2X2/3 [Ford, Pain Manag 2012]. Los ensayos clínicos de Fase II demostraron que AF-219, un antagonista de P2X3, conduce a alteraciones del gusto en sujetos tratados al afectar la sensación del gusto a través de la lengua [por ej., Abdulqawi et al, Lancet 2015; Strand et al, 2015 ACR/ARMP Annual Meeting, Abstract 2240]. Este efecto secundario se ha atribuido al bloqueo de los canales de P2X2/3, es decir, heterotrímero [A. Ford, London 2015 Pain Therapeutics Conference, congress report]. Ambas subunidades de P2X2 y P2X3 están expresadas en las fibras del nervio sensorial que enerva la lengua. Los animales knock-out deficientes para subunidades P2X2 y P2X3 muestran reducida sensación del gusto e incluso pérdida del gusto [Finger et al, Science 2005], mientras que los knock-out solo con la unidad P2X3 exhiben un cambio leve o ningún cambio en el fenotipo con respecto al gusto. Más aún, se han descrito 2 poblaciones distintas de neuronas en el ganglio geniculado que expresa indistintamente las subunidades P2X2 y P2X3 o la subunidad P2X2 sola. En un entorno *in vitro* que evalúa la preferencia del gusto hacia un edulcorante artificial a través de un medidor de lengüetadas, solo a niveles de plasma libre muy altos (> 100 μM) se observaron efectos sobre el gusto, lo que indica que más bien la población que expresa subunidades P2X2 y P2X3 cumple una función principal en la sensación del gusto que la población que expresa la subunidad P2X3 [Vandenbeuch et al, J Physiol. 2015]. Por consiguiente, ya que una percepción modificada del gusto tiene efectos profundos sobre la calidad de vida de los pacientes, los agonistas selectivos del receptor monomérico P2X3 se consideran superiores hacia los antagonistas del receptor no selectivo y se considera que representan una solución hacia el problema de insuficiente cumplimiento del paciente durante el tratamiento crónico como se indica mediante el aumento en las tasas de deserción durante estudios de Fase II [Strand et al, 2015 ACR/ARMP

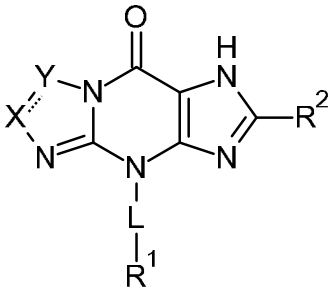
Annual Meeting, Abstract 2240 and A. Ford, London 2015 Pain Therapeutics Conference, congress report].

Los derivados de pirazolo-pirrolo-pirimidin-diona se han divulgado en el arte previo para el tratamiento o la profilaxis de diferentes enfermedades:

En la publicación WO1990/01031 se ha encontrado que novedosas pirazolo-pirrolo-pirimidin-dionas son muy útiles para tratar los pacientes animales de sangre caliente que sufren de síntomas de ateroesclerosis y formación de colesterol para aliviarlo y para alterar favorablemente la relación de lipoproteína de alta densidad (HDL) a lipoproteína de baja densidad (LDL) en muestras de sangre de dichos pacientes.

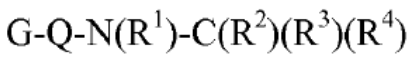


La publicación WO2007/150025 describe novedosos derivados de purinona que son agonistas del receptor HM7 4a. Esos compuestos son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades, tales como enfermedades cardiovasculares.



El documento WO2001/034127 describe fenil acetamidas que inhiben la acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa son conocidos como inhibidores de ACAT.

El documento WO2013/185124 describe compuestos antimicrobianos de amplio espectro de la siguiente fórmula



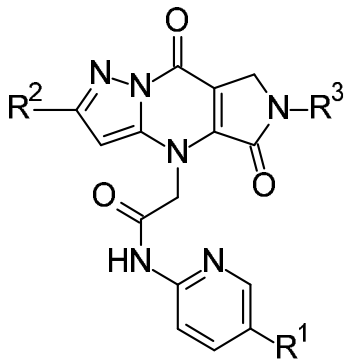
que abarca genéricamente pirazolo-pirrolo-pirimidin-diona (PPPD). Sin embargo, los derivados de piridinilo no están cubiertos por esta fórmula.

De este modo, el estado del arte previo descrito más arriba no describe los compuestos específicos de pirazolo-pirrolo-pirimidin-diona (PPPD) de la fórmula general (I) de la presente invención como se define en este documento, o un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, hidrato, solvato o una sal de los anteriores, o una mezcla de los mismos, como se describe y se define en este documento, y como se hace referencia de aquí en adelante como "compuestos de la presente invención", o su actividad farmacológica.

Por lo tanto, el problema subyacente de la presente invención yace por consiguiente en la provisión de novedosos compuestos de PPPD que son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con el receptor P2X3.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I):



(I)

en la que

R^1 representa H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_5, -(C_1-C_3-alquil)-(C_3-C_5-cicloalquilo) o halógeno, en los que dicho alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_5 y -(C_1-C_3-alquil)-(C_3-C_5-cicloalquilo) están sustituido en forma opcional con uno o más átomos de flúor;

R^2 representa

- H,
- OH,
- halógeno,
- -CN,
- $-CO_2H$,
- $-C(O)R^5$,
- $-C(O)OR^5$,
- $-C(O)NH_2$,
- $-C(O)N(R^4)(R^5)$,
- NH_2,
- $-N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)C(O)R^5$,
- $-N(R^4)$-$C(O)OR^5$,
- $-N(R^4)C(O)N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)SO_2R^5$,
- $-SO_2R^8$,
- $-SO_2NH_2$,
- $-SO_2N(R^8)(R^9)$,
- alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes,
- alquenilo C_2-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes,
- alquinilo C_2-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes,

- cicloalquilo C_3-C_7, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{2b} que son iguales o diferentes,
- -OC_1-alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes,
- -OC_3-cicloalquilo C_7, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R2a que son iguales o diferentes,
- heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros, en el que dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, N(R^{2c}), O, S, SO y SO_2, y donde dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes, y en los que en dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros un grupo –CH_2- adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, se reemplaza por un grupo –C(=O)-,
- heterocicloalquenilo de 5- a 6 miembros, en el que dicho heterocicloalquenilo de 5- a 6 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, N(R2c), O, S, SO y SO2, y donde dicho heterocicloalquenilo de 5- a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes, y en los que en dicho heterocicloalquenilo de 5- a 6 miembros un grupo –CH2- adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, se reemplaza por un grupo –C(=O)-,
- heterobicicloalquilo de 6- a 9 miembros, en el que dicho heterobicicloalquilo de 6- a 9 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, N(R^{2c}), O, S, SO y SO_2, y donde dicho heterobicicloalquilo de 6- a 9 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes, y en los que en dicho heterobicicloalquilo de 6- a 9 miembros un grupo –CH_2-

adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, se reemplaza por un grupo –C(=O)-,

- fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes, o
- heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en S, N, NH, $N(R^{2c})$ y O, y en el que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene 1 o 2 N, y en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes;

R^{2a} representa

- cicloalquilo C_3-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes,
- F,
- Cl,
- OH,
- $O(R^6)$,
- CN,
- $-C(O)NH_2$,
- $-C(O)N(R^4)(R^5)$,
- $N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)C(O)R^5$,
- heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, $N(R^7)$, O, S, SO y SO_2, y donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes, y en los que en dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros un grupo $–CH_2$- adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, se reemplaza por un grupo –C(=O)-,

- heterocicloalquenilo de 5- a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, N(R^7), O, S, SO y SO2, y donde dicho heterocicloalquenilo de 5- a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes, y en los que en dicho heterocicloalquenilo de 5 a 6 miembros un grupo –CH2- adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, se reemplaza por un grupo –C(=O)-,
- heterobicicloalquilo de 6- a 9 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, N(R^7), O, S, SO y SO_2, y donde dicho heterobicicloalquilo de 6- a 9 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes, y en los que en dicho heterobicicloalquilo de 6- a 9 miembros un grupo –CH_2- adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, se reemplaza por un grupo –C(=O)-, o
- heteroarilo de 5 o 6 miembros en el que dicho heteroarilo de 5 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de S, N, NH, N(R^7) y O, y en el que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene 1 o 2 N, y en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes;

R^{2b} representa alquilo C_1-C_4, Cl, F, OH, -C(O)N(R^4)(R^5), N(R^4)(R^5), -N(R^4)C(O)R^5 o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos independientemente seleccionados de NH, N, N(R^7), O y SO_2,

y donde dicho alquilo C_1-C_4 y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes;

R^{2c} representa alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5, -(alquil C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_5), -$C(O)R^5$, -$C(O)OR^5$, -SO_2R^8, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos independientemente seleccionados de N, NH, N(R^7), O y SO_2; y

donde dicho alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5, (alquil C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_5) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes;

R^{2d} representa F, Cl, OH, CN, -$C(O)N(R^4)(R^5)$, $N(R^4)(R^5)$, -$N(R^4)C(O)R^5$, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5, alquil-OC_1-C_4, -OC_3-cicloalquilo C_5 o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de N, NH, N(R^7), O y SO_2; y

donde dicho alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5, -OC-alquilo C_4, cicloalquilo -OC_3-C_5) y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes;

R^3 representa

- alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{3a} que son iguales o diferentes,
- cicloalquilo C_3-C_7, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{3b} que son iguales o diferentes,
- heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros, en el que dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros está ligado a través de un átomo de carbono y contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, N(R^{3c}), O, S, SO y SO_2, y donde dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{3d} que son iguales o diferentes,

- heterobicicloalquilo de 6 a 9 miembros, en el que dicho heterobicicloalquilo de 6 a 9 miembros está ligado a través de un átomo de carbono y contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, N(R^{3c}), O, S, SO y SO2, y donde dicho heterobicicloalquilo de 6- a 9 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{3d} que son iguales o diferentes,
- fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{3d} que son iguales o diferentes, o
- heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5 miembros está ligado a través de un átomo de carbono y contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en S, N, NH, N(R^{3c}) y O, y en el que dicho heteroarilo de 6 miembros está ligado a través de un átomo de carbono y contiene 1 o 2 N, y en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{3d} que son iguales o diferentes;

R^{3a} representa

- cicloalquilo C_3-C_5, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes,
- F,
- Cl,
- OH,
- O(R^6),
- -CN,
- -C(O)NH_2,
- -C(O)N(R^4)(R^5),
- -N(R^4)(R^5),
- -NH_2,
- -N(R^4)C(O)R^5,

- -N(R^4)-C(O)OR^5,
- heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, N(R^7), O, S, SO y SO_2, y donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes, y en los que en dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros un grupo –CH_2- adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, se reemplaza por un grupo –C(=O)-,
- heterocicloalquenilo de 5- a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, N(R^7), O, S, SO y SO2, y donde dicho heterocicloalquenilo de 5- a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes, y en los que en dicho heterocicloalquenilo de 5 a 6 miembros un grupo –CH2- adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, se reemplaza por un grupo –C(=O)-,
- heterobicicloalquilo de 6- a 9 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, N(R^7), O y SO2, y donde dicho heterobicicloalquilo de 6- a 9 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes, y en los que en dicho heterobicicloalquilo de 6 a 9 miembros un grupo –CH2- adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, se reemplaza por un grupo –C(=O)-,
- fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes, o
- heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de S, N, NH, N(R^7) y O, y en el que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene 1 o 2 N, y en el que

dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes;

R^{3b} representa alquilo C_1-C_4, Cl, F, OH, -C(O)N(R^4)(R^5), -N(R^4)C(O)(R^5), -N(R^4)(R^5) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos independientemente seleccionados de NH, N, N(R^7), O y SO_2,

y donde dicho alquilo C_1-C_4 y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes;

R^{3c} representa alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5, -C(O)R^5, -C(O)OR^5, -SO_2R^8,
-C(O)N(R^4)(R^5), o heterocicloalquilo de 4 a 6 que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, N(R^7), O y SO_2; y

en donde dicho alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5 y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes;

R^{3d} representa alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5, F, Cl, OH, O(R^6), CN, -C(O)N(R^4)(R^5),
-N(R^4)(R^5), -N(R^4)C(O)R^5, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de N, NH, N(R^7), O y SO_2; y

en donde dicho alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5 y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes;

R^4 representa H, alquilo C_1-C_4 o -(alquil C_1-C_3)$_n$-(cicloalquilo C_3-C_5), donde dicho alquilo C_1-C_4 y -(alquil C_1-C_3)$_n$(cicloalquilo C_3-C_5) están opcionalmente sustituidos con OH o 1 a 5 átomos de flúor;

R^5 representa

- alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{5a} que son iguales o diferentes,
- cicloalquilo C_3-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{5b} que son iguales o diferentes,
- -(alquil C_1-$C_3)_n$-(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), en el que dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos independientemente seleccionados de NH, N, N(R^{5c}), O, S, SO y SO_2, y en donde opcionalmente en dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros un grupo –CH_2- adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, está reemplazado por un grupo –C(=O)-, y en donde dicho -(alquil C_1-$C_3)_n$-(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{5d} que son iguales o diferentes;
- heterocicloalquenilo de 5 a 6 miembros, en el que dicho heterocicloalquenilo de 5 a 6 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, N(R^{5c}), O, S, SO y SO_2, y donde dicho heterocicloalquenilo de 5- a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{5d} que son iguales o diferentes, y en los que en dicho heterocicloalquenilo de 5- a 6 miembros un grupo –CH_2- adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, se reemplaza por un grupo –C(=O)-;
- -(alquil C_1-$C_3)_n$-(heterobicicloalquilo de 64 a 9 miembros), en el que dicho heterobicicloalquilo de 6 a 9 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos independientemente seleccionados de NH, N, N(R^{5c}), O, S, SO y SO_2, y en donde opcionalmente en dicho heterobicicloalquilo de 6 a 9 miembros un grupo –CH_2- adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, está reemplazado por un grupo –C(=O)-, y en donde dicho -(alquil C_1-$C_3)_n$-(heterobicicloalquilo de 6 a 9 miembros) está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{5d} que son iguales o diferentes;

- -(alquil C_1-C_3)$_n$-fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R5d que son iguales o diferentes, o
- -(alquil C_1-C_3)$_n$-(heteroarilo de 5 o 6 miembros), en el que dicho heteroarilo de 5 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en S, N, NH, N(R^{5c}) y O, y en el que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene 1 o 2 N, y en el que dicho -(alquil C_1-C_3)$_n$-(heteroarilo de 5 o 6 miembros) está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{5d} que son iguales o diferentes;

o

R^4 y R^5 pueden estar unidos en forma conjunta para formar junto con el nitrógeno al cual R^4 y R^5 están unidos un

- heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, que opcionalmente contiene 1 heteroátomo adicional o grupo que contiene heteroátomos seleccionado independientemente de NH, N(R^{14}), O y SO_2, y en donde opcionalmente en dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros un grupo –CH_2- adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, se reemplaza por medio de un grupo –C(=O)-, y en donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{13} que son iguales o diferentes, o
- heterobicicloalquilo de 6 a 9 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional o grupo que contiene heteroátomos seleccionado de NH, N(R^{14}), O y SO_2, y en donde dicho heterobicicloalquilo de 6 a 9 miembros está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{13} que son iguales o diferentes;

R^{5a} representa OH, F, Cl, cicloalquilo C_3-C_5, alquilo OC_1-C_4, -C(O)N(R^{11})(R^{12}), N(R^{11})(R^{12}), o -N(R^{11})C(O)R^{12}, donde dicho cicloalquilo C_3-C_5 y O-alquilo C_1-C_4 están opcionalmente sustituidos

con OH, 1 a 5 átomos de flúor o fenilo, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes R^{5d} que son iguales o diferentes;

R^{5b} representa OH, F, Cl, alquilo C_1-C_4, alquilo OC_1-C_4, -$C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $N(R^{11})(R^{12})$, o -$N(R^{11})C(O)R^{12}$, donde dicho alquilo C_1-C_4 y O-alquilo C_1-C_4 están opcionalmente sustituidos con OH o 1 a 5 átomos de flúor;

R^{5c} representa alquilo C_1-C_4, -(alquil C_1-$C_3)_n$-(cicloalquilo C_3-C_5), o -$C(O)(R^{11})(R^{12})$, donde dicho alquilo C_1-C_4 y -(alquil C_1-$C_3)_n$-(cicloalquilo C_3-C_5) están opcionalmente sustituidos con OH o 1 a 5 átomos de flúor;

R^{5d} representa OH, F, Cl, alquilo C_1-C_4, O-alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5, -$C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $N(R^{11})(R^{12})$, o -$N(R^{11})C(O)R^{12}$, donde dicho alquilo C_1-C_4, O-alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_5 están opcionalmente sustituidos con OH o 1 a 5 átomos de flúor;

R^6 representa alquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-$C_3)_n$-(cicloalquilo C_3-C_5), -(alquil C_1-$C_3)_n$-fenilo o -(alquil C_1-$C_3)_n$-(heteroarilo de 6 miembros) que están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, OH y -O-alquilo C_1-C_4;

R^7 representa

- -$C(O)R^{12}$,
- -$C(O)OR^{12}$,
- alquilo C_1-C_6, o
- -(alquil C_1-$C_3)_n$-(cicloalquilo C_3-C_5); y

donde dicho alquilo C_1-C_6 y -(alquil C_1-$C_3)_n$-(cicloalquilo C_3-C_5) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente de F, OH y O-alquilo C_1-C_4;

R^8 representa

- alquilo C_1-C_6,
- -(alquil C_1-$C_3)_n$-(cicloalquilo C_3-C_6),
- heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos

o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de NH, N, $N(R^{14})$ u O,

- -(alquil C_1-$C_3)_n$-fenilo, o
- -(alquil C_1-$C_3)_n$-(heteroarilo de 5 o 6 miembros), en el que dicho heteroarilo de 5 miembros está ligado a través de un átomo de carbono y contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en S, N, NH, $N(R^{14})$ y O, y en el que dicho heteroarilo de 6 miembros está ligado a través de un átomo de carbono y contiene 1 o 2 N; y

donde dicho alquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-$C_3)_n$-(cicloalquilo C_3-C_5), heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, -(alquil C_1-$C_3)_n$-fenilo y -(alquil C_1-$C_3)_n$-(heteroarilo de 5 o 6 miembros) están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{13} que son iguales o diferentes;

R^9 representa H, alquilo C_1-C_4 o -(alquil C_1-$C_3)_n$-(cicloalquilo C_3-C_5), donde dicho alquilo C_1-C_4 y -(alquil C_1-$C_3)_n$(cicloalquilo C_3-C_5) están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor;

o

R^8 y R^9 pueden estar unidos en forma conjunta para formar junto con el nitrógeno al cual R^8 y R^9 están unidos un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente contiene 1 heteroátomo adicional o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de NH, $N(R^{14})$ u O,

y donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{13} que son iguales o diferentes;

R^{10} representa F, Cl, alquilo C_1-C_4, alquilo OC_1-C_4, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $N(R^{11})(R^{12})$, o $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, donde dicho alquilo C_1-C_4 y O-alquilo C_1-C_4 están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor;

R^{11} representa H, alquilo C_1-C_4 o -(alquil C_1-$C_3)_n$-(cicloalquilo C_3-C_5), donde dicho alquilo C_1-C_4 y -(alquil C_1-$C_3)_n$(cicloalquilo C_3-C_5) están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 flúor;

R^{12} representa alquilo C_1-C_4, -(alquil C_1-$C_3)_n$-(cicloalquilo C_3-C_5) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de NH, N, N(R^9) y O, donde dicho alquilo C_1-C_4 y -(alquil C_1-$C_3)_n$(cicloalquiloC_3-C_5) están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 flúor;

o

R^{11} y R^{12} pueden estar unidos en forma conjunta para formar junto con el nitrógeno al cual R^{11} y R^{12} están unidos un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente contiene 1 heteroátomo adicional o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de NH, N(R^{14}) u O,

y donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{13} que son iguales o diferentes;

R^{13} representa F, Cl, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5 u O-alquilo C_1-C_4, donde dicho alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5 y O-alquilo C_1-C_4 están sustituidos opcionalmente con OH o 1 a 5 átomos de flúor;

R^{14} representa alquilo C_1-C_4, -(alquil C_1-$C_3)_n$-(cicloalquilo C_3-C_5), o -C(O)(R^{11})(R^{12}), donde dicho alquilo C_1-C_4 y -(alquil C_1-$C_3)_n$-(cicloalquilo C_3-C_5) están opcionalmente sustituidos con OH o 1 a 5 átomos de flúor;

n representa 0 o 1;

y los estereoisómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los anteriores, y las mezclas de los mismos.

DEFINICIONES

El término "sustituido" significa que uno o más, de los átomos de hidrógeno en el átomo o el grupo designado están reemplazados con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes. Se permiten las combinaciones de los sustituyentes y/o las variables.

El término "sustituido en forma opcional" significa que el número de sustituyentes puede ser igual o diferente de cero. A menos que se indique de otro modo, es posible que los grupos sustituidos de manera óptima estén sustituidos con tantos sustituyentes opcionales como puedan ubicarse mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno con un sustituyente no hidrogenado en cualquier átomo disponible de carbono o de nitrógeno o de oxígeno. Comúnmente, es posible que el número de sustituyentes opcionales, cuando están presentes, sea de 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2 o 3.

Como se usa en esta memoria, el término "uno o más", por ej.,. en la definición de los sustituyentes de los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención, significa “1, 2, 3, 4 o 5, particularmente 1, 2, 3 o 4, más particularmente 1, 2 o 3, incluso más particularmente 1 o 2”.

En el caso que un sustituyente compuesto esté compuesto por más de una parte, por ej., (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4)-, es posible que una parte dada esté en cualquier posición adecuada de dicho sustituyente compuesto, es decir, la parte alcoxi C_1-C_4 puede estar unida a cualquier átomo de carbono de la parte alquilo C_1-C_4 de dicho grupo (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4). Un guión al comienzo o al final de dicho sustituyente compuesto indica el punto de unión de dicho sustituyente compuesto al resto de la molécula. A menos que se indique de otro modo, en el caso que un anillo, que comprende átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos, tales como átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre por ejemplo, estén sustituidos con un sustituyente, es posible que dicho sustituyente esté unido en cualquier posición adecuada de dicho anillo, que esté unido a un átomo de carbono adecuado y/o a un heteroátomo adecuado.

El término "que comprende" cuando se usa en la memoria descriptiva incluye "que consiste en".

Los términos como se mencionan en el presente texto tienen los siguientes significados:

El término "halógeno" o "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, particularmente un átomo de flúor, cloro o bromo.

El término “alquilo C_1-C_6” significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ej., un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *neo*-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo o 1,3-dimetilbutilo, o un isómero de los anteriores. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono (“alquilo C_1-C_4”), por ej., un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, o *ter*-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono (“alquilo C_1-C_3”), por ej., un grupo metilo, etilo, *n*-propilo o isobutilo.

Se debe entender que el término “alquenilo C_2-C_6” significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, monovalente, que contiene dos uniones dobles, y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono (“alquenilo C_2-C_3), se entenderá que en el caso en el cual dicho grupo alquenilo contiene más de una unión doble, luego es posible que dichas uniones dobles se aíslen, o se conjuguen, unas con otras. Dicho grupo alquenilo es, por ejemplo, un grupo etenilo (o “vinilo”), prop-2-en-1-ilo (o “alilo”), prop-1-en-1-ilo, but-3-enilo, but-2-enilo, but-1-enilo, pent-4-enilo, pent-3-enilo, pent-2-enilo, pent-1-enilo, hex-5-enilo, hex-4-enilo, hex-3-enilo, hex-2-enilo, hex-1-enilo, prop-1-en-2-ilo (o “isopropenilo”), 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, 1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, 2-metilbut-2-enilo, 1-metilbut-2-enilo, 3-metilbut-1-enilo, 2-metilbut-1-enilo, 1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propetilvinilo, 1-isopropetilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, 3-metilpent-3-enilo, 2-metilpent-3-enilo, 1-metilpent-3-enilo, 4-metilpent-2-enilo, 3-metilpent-2-enilo, 2-metilpent-2-enilo, 1-metilpent-2-enilo, 4-metilpent-1-enilo, 3-metilpent-1-enilo, 2-metilpent-1-enilo, 1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo,

1-etilbut-3-enilo, 3-etilbut-2-enilo, 2-etilbut-2-enilo, 1-etilbut-2-enilo, 3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, 1-etilbut-1-enilo, 2-propiloprop-2-enilo, 1-propiloprop-2-enilo, 2-isopropiloprop-2-enilo, 1-isopropiloprop-2-enilo, 2-propiloprop-1-enilo, 1-propiloprop-1-enilo, 2-isopropiloprop-1-enilo, 1-isopropiloprop-1-enilo, 3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo o hexa-1,5-dienilo. Más particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.

El término "alquinilo C_2-C_6" significa un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, que contiene una unión triple, y que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alquinilo C_2-C_3"). Dicho grupo alquinilo C_2-C_6 es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo (o "propargilo"), but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo o 3,3-dimetilbut-1-inilo. Particularmente, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

Se debe entender que el término "cicloalquilo C_3-C_7" significa un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, mono- o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono ("cicloalquilo C_3-C_7"). Dicho grupo cicloalquilo C_3-C_7 es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ej., un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. El término "cicloalquilo C_3-C_6" significa un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, mono- o bicíclico que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C_3-C_6"). Dicho grupo cicloalquilo C_3-C_6 es, por ejemplo, un anillo hidrocarburo monocíclico, p. ej., un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Se debe entender que el término "cicloalquilo C_3-C_5" significa un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, mono- o bicíclico que contiene 3, 4, o 5 átomos de carbono

(“cicloalquilo C_3-C_5”). Dicho grupo cicloalquilo C_3-C_5 es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ej., un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

El término “heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" significa un heterociclo monocíclico, saturado con 4, 5 o átomos en el anillo, que contiene uno o dos heteroátomos del anillo idénticos o diferentes o grupos que contienen heteroátomos de la serie N, NH, N(R^x), O, S, SO y SO_2 donde R^x es R^{2c}, R^{3c}, R^{5c}, R^7, y R^{14}, siendo posible que dicho grupo heterocicloalquilo esté unido al resto de la molécula por medio de uno de los átomos de carbono o, si está presente, un átomo de nitrógeno.

Dicho grupo heterocicloalquilo, sin limitarse a éste, puede ser un anillo de 4 miembros, tal como azetidinilo, oxetanilo o tietanilo, por ejemplo; o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tiolanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 1,1-dioxidotiolanilo, 1,2-oxazolidinilo, 1,3-oxazolidinilo o 1,3-tiazolidinilo, por ejemplo; o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo o 1,2-oxazinanilo, por ejemplo.

Particularmente, “heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros” significa un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros como se define precedentemente que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente un heteroátomo del anillo adicional o grupos que contienen heteroátomos de la serie: N, NH, N(R^x), O, S, SO y SO_2 donde R^x es R^{2c}, R^{3c}, R^{5c}, R^7 y R^{14}. Más particularmente, “heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros” significa un heterociclo monocíclico, saturado con 5 o 6 átomos en el anillo en total, que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente un heteroátomo del anillo adicional o grupos que contienen heteroátomos de la serie: N, NH, N(R^x), O, S, SO y SO_2 donde x es R^{2c}, R^{3c}, R^{5c}, R^7 y R^{14}.

El término “heterocicloalquenilo de 5 a 6 miembros” significa un heterociclo monocíclico, insaturado, no aromático con 5 o 6 átomos en el anillo en total, que contiene una o dos uniones dobles y uno o dos heteroátomos del anillo idénticos o diferentes o grupos que contienen heteroátomos de la serie: N, NH, N(R^x), O, S,

SO y SO_2 donde R^x es R^{2c}, R^{3c}, R^{5c}, R^7, y R^{14}; siendo posible que dicho grupo heterocicloalquenilo esté unido al resto de la molécula a través de uno de los átomos de carbono o, si está presente, un átomo de nitrógeno.

Dicho grupo heterocicloalquenilo es, por ejemplo, 4*H*-piranilo, 2*H*-piranilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4*H*-[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo o 4*H*-[1,4]tiazinilo.

El término "heterobicicloalquilo de 6 a 9 miembros significa un radical hidrocarburo saturado, monovalente bicíclico en el que dos anillos comparten uno o dos átomos en el anillo en común, y en el que dicho radical hidrocarburo bicíclico contiene 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono y uno o dos heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de NH, N, N(R^x), O, S, SO y SO_2 donde x es R^{2c}, R^{3c}, R^{5c}, R^7, y R^{14}, con la condición de que el número total de átomos en el anillo no sea mayor que 9. Es posible que dicho heterobicicloalquilo de 6 a 9 miembros esté unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, un átomo de nitrógeno. Dicho heterobicicloalquilo de 6 a 9 miembros es, por ejemplo, azabiciclo[3,3,0]octilo, azabiciclo[4,3,0]nonilo, diazabiciclo[4,3,0]nonilo, oxazabiciclo[4,3,0]nonilo o tiazabiciclo[4,3,0]nonilo.

El heteroespirocicloalquilo, heterocicloalquilo fusionado y en puente como se define a continuación, también se incluyen dentro del alcance de esta definición.

El término "heteroespirocicloalquilo" significa un heterociclo bicíclico, saturado con 6, 7, 8 o 9 átomos en el anillo en total, en el cual los dos anillos comparten un átomo de carbono delo anillo común, cuyo "heteroespirocicloalquilo" contiene uno o dos heteroátomos del anillo idénticos o diferentes o grupos que contienen heteroátomos de la serie: NH, N, N(R^x), O, S, SO y SO_2 donde R^x es R^{2c}, R^{3c}, R^{5c}, R^7, y R^{14}; siendo posible que dicho grupo heteroespirocicloalquilo esté unido al resto de la molécula a través de uno de los átomos de carbono, excepto el átomo de carbono espiro, o, si está presente, un átomo de nitrógeno.

Dicho grupo heteroespirocicloalquilo es, por ejemplo, azaespiro[2,3]hexilo, azaespiro[3,3]heptilo, oxaazaespiro[3,3]heptilo, tiaazaespiro[3,3]heptilo, oxaspiro[3,3]heptilo, oxazaespiro[5,3]nonilo, oxazaespiro[4,3]octilo, azaespiro[4,5]decilo, oxazaespiro [5,5]undecilo, diazaespiro[3,3]heptilo,

tiazaespiro[3,3]heptilo, tiazaespiro[4,3]octilo, o uno de los escalones homólogos adicionales tales como espiro[3,4]-, espiro[4,4]-, espiro[2,4]-, espiro[2,5]-, espiro[2,6]-, espiro[3,5]-, espiro[3,6]- y espiro[4,5]-.

El término "heterocicloalquilo fusionado" significa un heterociclo bicíclico, saturado con 6, 7, 8 o 10 átomos en el anillo en total, en el cual los dos anillos comparten dos átomos en el anillo adyacentes, cuyo "heterocicloalquilo fusionado" contiene uno o dos heteroátomos del anillo idénticos o diferentes de la serie: N, O, S, siendo posible que dicho grupo heterocicloalquilo fusionado esté unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, un átomo de nitrógeno.

Dicho grupo heterocicloalquilo fusionado es, por ejemplo, azabiciclo[3,3,0]octilo, azabiciclo[4,3,0]nonilo, diazabiciclo[4,3,0]nonilo, oxazabiciclo[4,3,0]nonilo, tiazabiciclo[4,3,0]nonilo o azabiciclo[4,4,0]decilo.

El término "heterocicloalquilo en puente" significa un heterociclo bicíclico, saturado con 7, 8 o 9 átomos en el anillo en total, en el cual los dos anillos comparten dos átomos en el anillo comunes que no son adyacentes, cuyo "heterocicloalquilo en puente" contiene uno o dos heteroátomos del anillo idénticos o diferentes de la serie: N, O, S, siendo posible que dicho grupo heterocicloalquilo en puente esté unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono, excepto el átomo de carbono espiro, o, si está presente, un átomo de nitrógeno.

Dicho grupo heterocicloalquilo en puente es, por ejemplo, azabiciclo[2,2,1]heptilo, oxazabiciclo[2,2,1]heptilo, tiazabiciclo[2,2,1]heptilo, diazabiciclo[2,2,1]heptilo, azabiciclo[2,2,2]octilo, diazabiciclo[2,2,2]octilo, oxazabiciclo[2,2,2]octilo, tiazabiciclo[2,2,2]octilo, azabiciclo[3,2,1]octilo, diazabiciclo[3,2,1]octilo, oxazabiciclo[3,2,1]octilo, tiazabiciclo[3,2,1]octilo, azabiciclo[3,3,1]nonilo, diazabiciclo[3,3,1]nonilo, oxazabiciclo[3,3,1]nonilo, tiazabiciclo[3,3,1]nonilo, azabiciclo[4,2,1]nonilo, diazabiciclo[4,2,1]nonilo, oxazabiciclo[4,2,1]nonilo o tiazabiciclo[4,2,1]nonilo.

El término “heteroarilo” significa un anillo monovalente, monocíclico aromático que tiene 5 o 6 átomos en el anillo (un "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros"), que contiene uno, dos o tres heteroátomos adicionales en el anillo o grupos que contienen heteroátomos de la serie: S, N, NH, N(R^x) y O donde R^x es R^{2c}, R^{3c}, R^{5c},

R^7 y R^{14}, y que está unido a través de un átomo de carbono en el anillo opcionalmente a través de un átomo de nitrógeno (si se permite por valencia).

Dicho grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo de 5 miembros, que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en S, N, NH, N(R^x), y O donde x es R^{2c}, R^{3c}, R^{5c}, R^7 y R^{14}, tal como, por ejemplo, tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo o tetrazolilo; o un grupo heteroarilo de 6 miembros, que contiene 1 o 2 N, tal como, por ejemplo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo.

En general, a menos que se mencione de otro modo, el heteroarilo o los grupos heteroarileno incluyen todas sus formas isoméricas posibles, por ej., los tautómeros e isómeros de posición con respecto al punto de ligación al resto de la molécula. De este modo, para algunos ejemplos ilustrativos no restrictivos, el término piridinilo incluye piridin2-ilo, piridin3-ilo y piridin4-ilo; o el término tienilo incluye tien-2-ilo y tien-3-ilo.

Particularmente, el grupo heteroarilo es un grupo piridinilo.

El término "C_1-C_6", como se usa en el presente texto, por ej., en el contexto de la definición de "alquilo C_1-C_6" significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

Se debe entender, de manera adicional, como se usa en este documento, el término "C_3-C_7", como se usa en el presente texto, por ej., en el contexto de la definición de "C_3-C_7-cicloalquilo" significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 7, es decir, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono.

Cuando se da un rango de valores, dicho rango abarca cada valor y el sub-rango de dicho rango.

Por ejemplo:

"C_1-C_6" abarca C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, y C_5-C_6;

"C_2-C_6" abarca C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, yC_5-C_6;

"C_3-C_{10}" abarca C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_3-C_{10}, C_3-C_9, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_{10}, C_4-C_9, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8,
C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 y C_9-C_{10};

"C_3-C_8" abarca C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_8, C_6-C_7 y C_7-C_8;

"C_3-C_6" abarca C_3, C_4, C_5, C_6, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, y C_5-C_6;

"C_4-C_8" abarca C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_8, C_6-C_7 y C_7-C_8;

"C_4-C_7" abarca C_4, C_5, C_6, C_7, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_7, C_5-C_6 y C_6-C_7;

"C_4-C_6" abarca C_4, C_5, C_6, C_4-C_6, C_4-C_5 y C_5-C_6;

"C_5-C_{10}" abarca C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_5-C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 y C_9-C_{10};

"C_6-C_{10}" abarca C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9 y C_9-C_{10};

Como se usa en esta memoria, el término "grupo saliente" significa un átomo o un grupo de átomos que está desplazado en una reacción química como especies estables que toman con éste los electrones de unión. En particular, dicho grupo saliente se selecciona del grupo que comprende: haluro, en particular fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro, (metilsulfonil)oxi, [(trifluorometil)sulfonil]oxi, [(nonafluorobutil)sulfonil]oxi, (fenilsulfonil)oxi, [(4-metilfenil)sulfonil]oxi, [(4-bromofenil)sulfonil]oxi, [(4-nitrofenil)sulfonil]oxi, [(2-nitrofenil)sulfonil]oxi, [(4-isopropilfenil)sulfonil]oxi, [(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]oxi, [(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]oxi, [(4-*ter*-butilfenil)sulfonil]oxi y [(4-metoxifenil)sulfonil]oxi.

Es posible que los compuestos de la fórmula general (I) existan como variantes isotrópicas. La invención incluye, por lo tanto, una o más variante(s) isotópicas de

los compuestos de la fórmula general (I), particularmente compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I).

El término "variante isotópica" de un compuesto o un reactivo se define como un compuesto que exhibe una proporción NO Natural de uno o más de los isotopos que constituyen dicho compuesto.

El término "variante isotópica de un compuesto de la fórmula general (I)" se define como un compuesto de la fórmula general (I) que exhibe una proporción NO Natural de uno o más de los isotopos que constituyen dicho compuesto.

La expresión "proporción no natural" significa una proporción de dicho isotopo que es mayor que su abundancia natural. Las abundancias naturales de los isotopos que se aplicarán en este contexto se describen en “Isotopic Compositions of the Elements 1997”, Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Los ejemplos de dichos isótopos incluyen isótopos radiactivos y estables de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cromo, bromo y yodo, tales como ^{2}H (deuterio), ^{3}H (tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I,$^{125}I^{129}$ y ^{131}I, respectivamente.

Con respecto al tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos especificados en este documento la(s) variante(s) isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) preferentemente contienen deuterio ("compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I)"). Ciertas variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) en la cuales uno o más isotopos radiactivos tales como ^{3}H o ^{14}C se incorporan, son útiles, por ej., en los estudios de distribución en tejidos de fármaco y/o sustrato. Estos isotopos son particularmente preferentes por la facilidad de su incorporación y detectabilidad. Los isotopos emisores de electrones tales como ^{18}F o ^{11}C pueden incorporarse en un compuesto de la fórmula general (I). Estas variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) son útiles para aplicaciones de recolección de imágenes in vivo. Los compuestos que contienen deuterio y que contienen ^{13}C de la fórmula general (I) pueden usarse en análisis de espectrometría de masa en el contexto de estudios preclínicos y clínicos.

Las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse en general mediante métodos conocidos para la persona con experiencia en la técnica, tales como los que se describen en los esquemas y/o

en los ejemplos de esta memoria, mediante la sustitución de un reactivo por una variante isotópica de dicho reactivo, preferentemente por un reactivo que contiene deuterio. Dependiendo de los sitios deseados de deuteración, en algunos casos el deuterio de D_2O puede incorporarse o bien directamente en los compuestos o en reactivos que son útiles para sintetizar dichos compuestos. El deuterio gaseoso es también un reactivo útil para incorporar deuterio en las moléculas. La deuteración catalítica de las uniones olefínicas y las uniones acetilénicas es una vía rápida de incorporación del deuterio. Los catalizadores de metal (es decir, Pd, Pt y Rh) en presencia de deuterio gaseoso pueden usarse para intercambiar directamente el deuterio en lugar de hidrógeno en los grupos funcionales que contienen hidrocarburos. Una variedad de reactivos deuterados y bloques de construcción sintéticos se encuentra disponible en el mercado de empresas tales como, por ejemplo C/D/N Isotopes, Quebec, Canadá; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, EE. UU.; y CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, EE. UU.

El término "compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I)" se define como un compuesto de la fórmula general (I), en la cual uno o más átomo(s) de hidrógeno está/n reemplazados por uno o más átomo(s) de deuterio y en la cual la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de la fórmula general (I) es superior a la abundancia natural de deu8terio, la cual es de aproximadamente 0,015%. Particularmente, en un compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I) la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de la fórmula general (I) es mayor que 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% o 80%, preferentemente mayor que 90%, 95%, 96% o 97%, incluso más preferentemente mayor que 98% o 99% en dicha(s) posición(es). Se entiende que la abundancia de deuterio en cada posición deuterada es independiente de la abundancia de deuterio en otra(s) posición(es) deuteradas.

La incorporación selectiva de uno o más átomo(s) de deuterio en un compuesto de la fórmula general (I) puede alterar las propiedades fisicoquímicas (tales como por ejemplo la acidez [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], alcalinidad [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], lipofilicidad [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) y/o perfil metabólico y puede generar cambios en la relación de compuesto de origen a metabolitos o en las

cantidades de metabolitos formados. Dichos cambios pueden generar ciertas ventajas terapéuticas y por consi8guiente pueden preferirse en algunas circunstancias. Se han informado índices reducidos de metabolismo y conmutación metabólica, donde se cambia la relación de metabolitos (A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Estos cambios en la exposición al fármaco principal y a los metabolitos pueden tener importantes consecuencias con respecto a la farmacodinamia, la tolerabilidad y la eficacia de un compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I). En algunos casos la sustitución del deuterio reduce o elimina la formación de un metabolito indeseado o tóxico y potencia la formación de un metabolito deseado (por ej. Nevirapina: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). En otros casos el efecto principal de la deuteración es reducir el índice de depuración sistémica. Como resultado, la vida media biológica del compuesto se aumenta. Los beneficios clínicos potenciales incluirían la capacidad de mantener exposición sistémica similar con reducción de los niveles pico y aumento de los niveles meseta. Esto podría generar efectos colaterales inferiores y mejorada eficacia, dependiendo de la relación farmacocinética/farmacodinamia de los compuestos en particular. ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) y Odanacatib (K. Kassahun et al., WO2012/112363) son ejemplos para este efecto del deuterio. Incluso se han informado otros casos en los cuales los reducidos índices de metabolismo generan un aumento en la exposición del fármaco sin cambiar la tasa de depuración sistémica (por ej., Rofecoxib: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Los fármacos deuterados que muestran este efecto pueden tener requerimientos posológicos reducidos (por ej., menor número de dosis o posología más baja para lograr el efecto deseado) y/o pueden producir cargas más bajas de metabolito.

Un compuesto de la fórmula general (I) puede tener múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo: Para optimizar los efectos descritos anteriormente sobre las propiedades fisicoquímicas y el perfil metabólico, pueden seleccionarse los compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I) que tienen un cierto patrón de uno o más intercambios(s) de deuterio-hidrógeno.

Particularmente, el(los) átomo(s) que contiene(n) deuterio del(de los) compuesto(s) que contiene(n) deuterio de la fórmula general (I) está/n unido(s) a un átomo de carbono y/o está/n ubicado(s) en aquellas posiciones del compuesto de la fórmula general (I), que son sitios de ataque para las enzimas metabolizadoras tales como, por ej., el citocromo P_{450}.

Donde se usa en este documento la forma en plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y lo similar, se usa para significar también un compuesto, una sal, un polimorfo, un isómero, un hidrato, un solvato individuales, o lo similar.

Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de la mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de la presente invención pueden contener opcionalmente uno o más centros asimétricos, dependiendo de la ubicación y de la naturaleza de los varios sustituyentes deseados. Es posible que uno o más átomos de carbono asimétrico estén presentes en la configuración (R) o (S), la cual produce mezclas racémicas en el caso de un centro asimétrico individual, y mezclas diasteroméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En ciertas instancias, es posible que la asimetría también pueda estar presente debido a la rotación restringida alrededor de una unión dada, por ejemplo, la unión central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Los isómeros y estereoisómeros separados, puros o parcialmente purificados o las mezclas racémicas o diasteroméricas de los compuestos de la presente invención también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La purificación y la separación de dichos materiales pueden lograrse mediante técnicas estándar conocidas en el arte.

Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de las sales diasteroméricas con el uso de un ácido o una base ópticamente activos o la formación de diasterómeros covalentes. Los ejemplos de

ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoiltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse en sus diasterómeros individuales en base a sus diferencias físicas y/o químicas mediante métodos conocidos en el arte, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional. Las bases o los ácidos ópticamente activos luego se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para la separación de los isómeros ópticos incluye el uso de cromatografía quiral (p. ej., columnas de HPLC que utilizan una fase quiral), con o sin derivación convencional, elegidas de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC que utilizan una fase quiral se encuentran disponibles en el mercado, tales como aquellas fabricadas por Daicel, por ej., Chiracel OD y Chiracel OJ, por ejemplo, entre muchas otras, las cuales pueden seleccionarse como rutina. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivación. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención pueden obtenerse del mismo modo mediante síntesis quirales que utilizan materiales de partida ópticamente activos.

Con el fin de distinguir diferentes tipos de isómeros entre sí se hace referencia a las Normas IUPAC Sección E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

La presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, p. ej., isómeros (R) o (S), en cualquier proporción. El aislamiento de un estereoisómero individual, p. ej., un enantiómero individual o un diasterómero individual, de un compuesto de la presente invención se logra mediante cualquier estado adecuado del método del arte, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, los cuales se definen porque al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención está oxidado. La presente invención incluye todos dichos posibles N-óxidos.

La presente invención cubre también a las formas útiles de los compuestos de la presente invención, tales como los metabolitos, los hidratos, los solvatos, los

profármacos, las sales, en particular las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y/o los co-precipitados.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, o como un solvato, donde los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol por ejemplo, como elemento estructural del retículo de cristal de los compuestos. Es posible que la cantidad de disolventes polares, en particular agua, exista en una proporción estequimétrica o no estequimétrica. En el caso de los solvatos estequimétricos, p. ej., un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- etc. solvatos o hidratos, respectivamente, son posibles. La presente invención incluye todos dichos hidratos y solvatos.

Además, es posible que los compuestos de la presente invención existan en forma libre, por ej., como base libre, o como ácido libre, o como zwitterión, o pueden existir en forma de sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, indistintamente una sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición o inorgánica farmacéuticamente aceptable, que se usa habitualmente en la farmacia, o que se usa, por ejemplo, para aislar o purificar los compuestos de la presente invención.

El término "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a una sal de adición con ácido, orgánica o inorgánica, de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, *et al*. “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición con ácido con un ácido de un compuesto de la presente invención que transporta un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es lo suficientemente alcalino, tal como una sal de adición con ácido con un ácido inorgánico,, o "ácido mineral", tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfámico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil) benzoico, alcanfórico, cinámico,

ciclopentanpropiónico, diglucónico, 3-hidroxi 2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, 3-fenilpropiónico, 2-hidroxietansulfónico, itacónico, trifluorometansulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, bencensulfónico, para-toluensulfónico, metansulfónico, 2-naftalensulfónico, naftalindisulfónico, alcanforsulfónico, ácido cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, o tiociánico, por ejemplo.

Además, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino térreo, por ejemplo una sal de calcio, magnesio o estroncio, o una sal de aluminio o zinc, o una sal de amonio derivada de amoníaco o de una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria que tiene 1 a 20 átomos de carbono, tales como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, tris(hidroximetil)aminometano, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, 1,2-etilendiamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metil-glucamina, *N,N*-dimetil-glucamina, *N*-etil-glucamina, 1,6-hexanediamina, glucosamina, sarcosina, serinol, 2-amino-1,3-propanodiol, 3-amino-1,2-propanodiol, 4-amino-1,2,3-butanotriol, o una sal con un ion de amonio cuaternario que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, tales como tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*-propil)amonio, tetra(*n*-butil)amonio, *N*-bencil-*N*,*N*,*N*-trimetilamonio, colina o benzalconio.

Aquellas personas con experiencia en el arte pueden reconocer además que es posible que las sales de adición con ácido de los compuestos reivindicados se preparen mediante la reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado por medio de cualquiera de un número de métodos. Alternativamente, las sales de metal alcalino y alcalino térreo de los compuestos ácidos de la presente invención se prepararan mediante la reacción de los compuestos de la presente invención con la base apropiada por medio de una variedad de métodos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales individuales, o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

En el presente texto, en particular en la sección Experimental, para la síntesis de los intermediarios y los ejemplos de la presente invención, cuando se menciona un compuesto como una forma salina con la correspondiente base o el correspondiente ácido, la composición estequimétrica exacta de dicha forma de sal, según lo obtenido por la respectiva preparación y/o el proceso de purificación es, en la mayoría de los casos, desconocida.

A menos que se especifique de otro modo, los sufijos para los nombres químicos o fórmulas estructurales relacionadas con las sales tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio", o "x HCl", "x CF_3COOH", "x Na^+", por ejemplo, significan una forma de sal, la estequimetría de cuya forma de sal no es especifica.

Esto aplica de manera análoga a casos en los cuales los intermediarios de síntesis o los compuestos de ejemplo o sus sales se han obtenido, mediante los procesos de preparación y/o purificación descritos, como solvatos, tales como hidratos con (si se define) composición estequimétrica desconocida.

Además, la presente invención incluye todas las posibles formas cristalinas, o los polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfo individual, o como mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

Más aún, la presente invención incluye, además, también, los profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. En este contexto, el término “profármaco” designa aquí compuestos que de por sí pueden ser biológicamente activos o inactivos pero que durante su tiempo de permanencia en el cuerpo se convierten en compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, metabólicamente o hidrolíticamente).

De acuerdo con una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^1 representa H, metilo, etilo, 1-ciclopropilmetilo, F, Cl o Br, en el que dicho metilo,, etilo y 1-ciclopropilmetilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula general (I), en los que

R^1 representa H, metilo, F, Cl o Br, en el que dicho metilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula general (I), en los que

R^1 representa H, metilo, F o Cl, en el que dicho metilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula general (I), en los que

R^1 representa metilo, F o Cl, en el que dicho metilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula general (I), en los que

R1 representa F, Cl o metilo.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula general (I), en los que

R^1 representa F o Cl.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula general (I), en los que

R^1 representa F.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula general (I), en los que

R^1 representa Cl.

De acuerdo con una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^2 representa

- H,
- Halógeno,
- -CN,
- $-C(O)N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)C(O)R^5$,
- alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes,
- cicloalquilo C_3-C_7, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{2b} que son iguales o diferentes,
- $-OC_1$-alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes,
- $-OC_3$-cicloalquilo C_7, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R2a que son iguales o diferentes,
- heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros, en el que dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, $N(R^{2c})$, O, S, SO y SO_2, y donde dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes, y en los que en dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros un grupo $–CH_2$- adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, se reemplaza por un grupo –C(=O)-,
- heterobicicloalquilo de 6- a 9 miembros, en el que dicho heterobicicloalquilo de 6- a 9 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, $N(R^{2c})$, O, S, SO y SO_2, y donde dicho heterobicicloalquilo de 6- a 9 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a

4 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes, y en los que en dicho heterobicicloalquilo de 6- a 9 miembros un grupo $–CH_2-$ adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, se reemplaza por un grupo –C(=O)-,

- fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes, o
- heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en S, N, NH, $N(R^{2c})$ y O, y en el que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene 1 o 2 N, y en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes.

De acuerdo con una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^2 representa

- halógeno,
- -CN,
- $-CO_2H$,
- $-C(O)OR^5$,
- $-C(O)NH_2$,
- $-C(O)N(R^4)(R^5)$,
- NH_2,
- $-N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)C(O)R^5$,
- $-N(R^4)-C(O)OR^5$,
- alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes,
- cicloalquilo C_3-C_7, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{2b} que son iguales o diferentes,

- heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros, en el que dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, $N(R^{2c})$, O, S, SO y SO_2, y donde dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes, y en los que en dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros un grupo $–CH_2-$ adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, se reemplaza por un grupo –C(=O)-,
- fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes, o
- heteroarilo de 6 miembros, en los que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene 1 o 2 N, y en los que dicho heteroarilo de 6 miembros está sustituido en forma opcional en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^2 representa

- H,
- halógeno, en particular F, Cl o Br.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula general (I), en los que

R^2 representa Cl o Br, en particular Cl.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula general (I), en los que

R^2 representa Cl o Br, en particular Br.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^2 representa

- -CN,
- $-C(O)N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)C(O)R^5$.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^2 representa

- -CN,
- $-C(O)N(R^4)(R^5)$.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^2 representa

- $-N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)C(O)R^5$.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^2 representa $-N(R^4)(R^5)$.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^2 representa

- alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes,

- cicloalquilo C_3-C_7, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{2b} que son iguales o diferentes.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^2 representa

- alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^2 representa

- heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros, en el que dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, N(R^{2c}), O, S, SO y SO_2, y donde dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes, y en los que en dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros un grupo $–CH_2$- adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, se reemplaza por un grupo –C(=O)-.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^{2a} representa

- cicloalquilo C_3-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes,
- F,
- Cl,

- OH,
- $O(R^6)$,
- $-N(R^4)(R^5)$,
- heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales o grupos que contiene heteroátomos independientemente seleccionado de N, NH, $N(R^7)$, O, S, SO y SO_2, y en donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes;

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^{2b} representa alquilo C_1-C_4, Cl, F u OH, en los que dicho alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^{2c} representa alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$ o $-SO_2R^8$, donde dicho alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_5 están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^{2d} representa alquilo C_1-C_4,

opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes,

Se prefieren los compuestos de la fórmula general (I), en los que

R^2 representa H, F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, propilo, propan-2-ilo, 2-metilpropilo, ciclopropilo, *ter*-butilo, butan-2-ilo, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoximetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, fenilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 2-metilpiridin-4-ilo, 3-metilpiridin-4-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 2,5-dimetilpiridin-4-ilo, 4,6-dimetilpiridin-3-ilo, 3,5-dimetilpiridin-2-ilo, 3,6-dimetilpiridin-2-ilo, oxetan-3-ilo, oxan-4-ilo, (oxan-4-il)metilo, oxolan-2-ilo, oxolan-3-ilo, (oxolan-2-il)metilo, (oxolan-3-il)metilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, 1-ciclobutilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-ciclobutilpiperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-(2,2-difluoroacetil)piperidin-4-ilo, 1-metansulfonilpirrolidin-3-ilo, N-etilcarboxamida, N-(2,2-difluoroetil)carboxamida, N-ciclopropilcarboxamida, N-(ciclopropilmetil)-carboxamida, N-(ciclopentilmetil)-carboxamida, N,N-dimetilcarboxamida, N-metil-N-etilcarboxamida, N-ciclopropil-N-metilcarboxamida, N-(ciclopropilmetil)-N-metilcarboxamida, azetidin-1-carbonilo, piperidin-1-carbonilo, morfolin-4-carbonilo, 4-metilpiperazin-1-carbonilo, (2-fluorofenil)carboxamida, (2-fluorofenil)-N-metilcarboxamida, metilamino, etilamino, (propan-2-il)amino, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, (2,2-difluoroetil)amino, dimetilamino, etil(metil)amino, ciclopropil(metil)amino, (ciclopropilmetil)(metil)amino, ciclopropil(etil)amino, (ciclopropilmetil)(etil)amino, ciclobutil(metil)amino, ciclobutil(etil)amino, ciclopentil(metil)amino, N-acetamida, 2,2-difluoro-N-acetamida, N-oxan-4-carboxamida, 2-metoxi-N-acetamida, 2-(dimetilamino)-N-acetamida y N-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^3 representa

- alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{3a} que son iguales o diferentes,
- cicloalquilo C_3-C_7, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{3b} que son iguales o diferentes,
- heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros, en el que dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros está ligado a través de un átomo de carbono y contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, N(R^{3c}), O, S, SO y SO_2, y donde dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{3d} que son iguales o diferentes.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^{3a} representa

- cicloalquilo C_3-C_5, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes,
- F,
- Cl,
- OH,
- O(R^6),
- -C(O)NH_2,
- -C(O)N(R^4)(R^5),
- -N(R^4)(R^5),
- -NH_2,
- -N(R^4)C(O)R^5,
- -N(R^4)-C(O)OR^5,

- heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales o grupos que contiene heteroátomos independientemente seleccionado de N, NH, $N(R^7)$, O, S, SO y SO_2, y en donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^{10} representa alquilo C_1-C_4, Cl o F.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^{3c} representa alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^8$,
$-C(O)N(R^4)(R^5)$ o heterocicloalquilo de 4 a 6 que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, $N(R^7)$, O y SO_2; y

en donde dicho alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5 y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^{3d} representa alquilo C_1-C_4, F o Cl.

Se prefieren los compuestos de la fórmula general (I), en los que

R^3 representa etilo, propilo, propan-2-ilo, 2-metilpropilo, ciclopropilo, ter-butilo, butan-2-ilo, ciclobutilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutan-2-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-

ciclobutilmetilo, 1-(1-metilciclopropil)metilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 1-metoxipropan-2-ilo, (2S)-1-metoxipropan-2-ilo, (2R)-1-metoxipropan-2-ilo, 1-metoxibutan-2-ilo, 1-hidroxibutan-2-ilo, 1,3-dimetoxipropan-2-ilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, (2S)-hidroxipropan-2-ilo, (2R)-hidroxipropan-2-ilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 1-(morfolin-4-il)propan-2-ilo, (2S)-1-(morfolin-4-il)propan-2-ilo, (2R)-1-(morfolin-4-il)propan-2-ilo, 4-(propan-2-il)morfolin-2-il]metilo, (4-ciclopropilmorfolin-2-il)metilo, (4-ciclobutilmorfolin-2-il)metilo, 4-(3,3,3-trifluoropropil)morfolin-2-il]metilo, oxetan-3-ilo, oxolan-3-ilo, (oxolan-2-il)metilo, (oxolan-3-il)metilo, oxan-4-ilo, (oxan-4-il)metilo, pirrolidin-3-ilo, 1-(2,2-difluoroacetil)pirrolidin-3-ilo, (pirrolidin-3-il)metilo, 1-(2,2-difluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil and 2,2,2-trifluoroetilo,

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^4 representa H o alquilo C_1-C_4, opcionalmente sustituido con OH o 1 a 5 átomos de flúor.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^4 representa alquilo C_1-C_4, opcionalmente sustituido con OH o 1 a 5 átomos de flúor.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula general (I), en los que

R^4 representa H.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^5 representa

- alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{5a} que son iguales o diferentes,
- cicloalquilo C_3-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{5b} que son iguales o diferentes,
- -(alquil C_1-$C_3)_n$-(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros), en el que dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos independientemente seleccionados de NH, N, N(R^{5c}), O, S, SO y SO_2, y en donde opcionalmente en dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros un grupo –CH_2- adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, está reemplazado por un grupo –C(=O)-, y en donde dicho -(alquil C_1-$C_3)_n$-(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{5d} que son iguales o diferentes;
- -(alquil C_1-$C_3)_n$-fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R5d que son iguales o diferentes, o
- -(alquil C_1-$C_3)_n$-(heteroarilo de 5 o 6 miembros), en el que dicho heteroarilo de 5 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en S, N, NH, N(R^{5c}) y O, y en el que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene 1 o 2 N, y en el que dicho -(alquil C_1-$C_3)_n$-(heteroarilo de 5 o 6 miembros) está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{5d} que son iguales o diferentes.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^{5a} representa OH, F, Cl, cicloalquilo C_3-C_5, alquilo OC_1-C_4, donde dicho cicloalquilo C_3-C_5 y O-alquilo C_1-C4 están opcionalmente sustituidos con OH, 1 a 5 átomos de flúor o fenilo, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes R^{5d} que son iguales o diferentes.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^{5b} representa OH, F, Cl, alquilo C_1-C_4 u O-alquilo C_1-C_4.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^{5c} representa alquilo C_1-C_4.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^{5d} representa OH, F, Cl, alquilo C_1-C_4 u O-alquilo C_1-C_4.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^4 y R^5 pueden estar unidos en forma conjunta para formar junto con el nitrógeno al cual R^4 y R^5 están unidos un

- heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, que opcionalmente contiene 1 heteroátomo adicional o grupo que contiene heteroátomos seleccionado independientemente de NH, N(R^{14}), O y SO_2, y en donde opcionalmente en dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros un grupo –CH_2- adyacente a un átomo de nitrógeno, si está presente, se reemplaza por medio de un grupo –C(=O)-, y en donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{13} que son iguales o diferentes.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^6 representa alquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_3)$_n$-(cicloalquilo C_3-C_5) o -(alquil C_1-C_3)$_n$-fenilo que están opcionalmente sustituidos en uno o más

átomos de carbono con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, OH y -O-alquilo C_1-C_4.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^7 representa

- -C(O)R^{12},
- -C(O)OR^{12},
- alquilo C_1-C_6, o
- -(alquil C_1-C_3)$_n$-(cicloalquilo C_3-C_5); y

donde dicho alquilo C_1-C_6 y -(alquil C_1-C_3)$_n$-(cicloalquilo C_3-C_5) están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos F.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^8 representa alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{13} que son iguales o diferentes;

R^9 representa -H o alquilo C_1-C_4.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^{10} representa F, Cl, alquilo C_1-C_4 u O-alquilo C_1-C_4, en los que dicho alquilo C_1-C_4 y O-alquilo C_1-C_4 están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 átomos de flúor.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^{11} representa -H o alquilo C_1-C_4, y

R^{12} representa alquilo C_1-C_4.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^{11} y R^{12} pueden estar unidos en forma conjunta para formar junto con el nitrógeno al cual R^{11} y R^{12} están unidos un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente contiene 1 heteroátomo adicional o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de NH, N(R^{14}) u O.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^{13} representa F, Cl o alquilo C_1-C_4.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

R^{14} representa alquilo C_1-C_4.

De acuerdo con otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), en los que:

n representa 0.

En una forma de realización particular del primer aspecto, la presente invención abarca combinaciones de dos o más de las formas de realización mencionadas con anterioridad.

De acuerdo con una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), anteriores, en los cuales:

R^1 representa H, alquilo C_1-C_3 o halógeno, donde dicho alquilo C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

R^2 representa

- H,
- halógeno,
- -CN,
- $-CO_2H$,
- $-C(O)OR^5$,
- $-C(O)NH_2$,
- $-C(O)N(R^4)(R^5)$,
- NH_2,
- $-N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)C(O)R^5$,
- $-N(R^4)-C(O)OR^5$,
- alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes,
- cicloalquilo C_3-C_7, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{2b} que son iguales o diferentes,
- $-OC_1$-alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes,
- $-OC_3$-cicloalquilo C_7, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R2a que son iguales o diferentes,
- heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros, en el que dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, $N(R^{2c})$, O, S, SO y SO_2, y donde dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes,
- heterocicloalquenilo de 5 a 6 miembros, en el que dicho heterocicloalquenilo de 5 a 6 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos

seleccionados independientemente de N, NH, N(R^{2c}), O, S, SO y SO2, y donde dicho heterocicloalquenilo de 5- a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes,

- heterobicicloalquilo de 6 a 9 miembros, en el que dicho heterobicicloalquilo de 6 a 9 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, N(R^{2c}), O, S, SO y SO2, y donde dicho heterobicicloalquilo de 6- a 9 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes,
- fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes, o
- heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en S, N, NH, N(R^{2c}) y O, y en el que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene 1 o 2 N, y en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes;

R^{2a} representa

- cicloalquilo C_3-C_5, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes,
- F,
- Cl,
- OH,
- O(R^6),
- -N(R^4)(R^5),
- heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales o grupos que contiene heteroátomos independientemente seleccionado de N, NH, N(R^7), O, S, SO y SO_2, y en donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está

opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes,

R^{2b} representa alquilo C_1-C_4, Cl, F u OH, en los que dicho alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes;

R^{2c} representa alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5, -C(O)R^5, -C(O)OR^5 o -SO_2R^8, donde dicho alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_5 están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes;

R^{2d} representa alquilo C_1-C_4, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes;

R^3 representa

- alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{3a} que son iguales o diferentes,
- cicloalquilo C_3-C_6, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{3b} que son iguales o diferentes,
- heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros, en el que dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros está ligado a través de un átomo de carbono y contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NH, N(R^{3c}), O, S, SO y SO_2, y donde dicho heterocicloalquilo de 4- a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{3d} que son iguales o diferentes,

R^{3a} representa

- cicloalquilo C_3-C_5, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes,
- F,
- Cl,

- OH,
- $O(R^6)$,
- $-C(O)NH_2$,
- $-C(O)N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)(R^5)$,
- NH_2,
- $-N(R^4)C(O)R^5$,
- $-N(R^4)-C(O)OR^5$,
- heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales o grupos que contiene heteroátomos independientemente seleccionado de N, NH, $N(R^7)$, O, S, SO y SO_2, y en donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes,

R^{10} representa alquilo C_1-C_3, Cl o F;

R^{3c} representa alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_5, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^8$ o $-C(O)N(R^4)(R^5)$; y donde dicho alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_5 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{10} que son iguales o diferentes;

R^{3d} representa alquilo C_1-C_4;

R^4 representa -H o alquilo C_1-C_4;

R^5 representa

- alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{5a} que son iguales o diferentes,
- cicloalquilo C_3-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{5b} que son iguales o diferentes,
- -(alquil C_1-$C_3)_n$-fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R5d que son iguales o diferentes, o
- -(alquil C_1-$C_3)_n$-(heteroarilo de 5 o 6 miembros), en el que dicho heteroarilo de 5 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados del grupo que

consiste en S, N, NH, N(R^{5c}) y O, y en el que dicho heteroarilo de 6 miembros contiene 1 o 2 N, y en el que dicho -(alquil C_1-C_3)$_n$-(heteroarilo de 5 o 6 miembros) está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{5d} que son iguales o diferentes;

o

R^4 y R^5 pueden estar unidos en forma conjunta para formar junto con el nitrógeno al cual R^4 y R^5 están unidos un

- heterocicloalquilo de 6 a 6 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional o grupo que contiene heteroátomos seleccionado de NH, N(R^{14}) y O y en donde dicho heterocicloalquilo de 6 a 6 miembros está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 4 sustituyentes R^{13} que son iguales o diferentes;

R^{5a} representa OH, F, Cl, cicloalquilo C_3-C_5, alquilo OC_1-C_4, donde dicho cicloalquilo C_3-C_5 y O-alquilo C_1-C4 están opcionalmente sustituidos con OH, 1 a 5 átomos de flúor o fenilo, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes R^{5d} que son iguales o diferentes;

R^{5b} representa OH, F, Cl, alquilo C_1-C_4 u O-alquilo C_1-C_4;

R^{5c} representa alquilo C_1-C_4;

R^{5d} representa OH, F, Cl, alquilo C_1-C_4 u O-alquilo C_1-C_4;

R^6 representa alquilo C_1-C_6, -(alquil C_1-C_3)$_n$-(cicloalquilo C_3-C_5) o -(alquil C_1-C_3)$_n$-fenilo;

R^7 representa

- -C(O)R^{12},
- -C(O)OR^{12},
- alquilo C_1-C_6, o
- -(alquil C_1-C_3)$_n$-(cicloalquilo C_3-C_5); y

donde dicho alquilo C_1-C_6 y -(alquil C_1-C_3)$_n$-(cicloalquilo C_3-C_5) están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos flúor;

R^8 representa alquilo C_1-C_3, opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{13} que son iguales o diferentes;

R^9 representa -H o alquilo C_1-C_3;

o

R^8 y R^9 pueden estar unidos en forma conjunta para formar junto con el nitrógeno al cual R^8 y R^9 están unidos un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente contiene 1 heteroátomo adicional o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de NH, N(R^{14}) u O;

R^{10} representa F, Cl, alquilo C_1-C_3 u O-alquilo C_1-C_3;

R^{11} representa -H o alquilo C_1-C_3;

R^{12} representa alquilo C_1-C_4;

o

R^{11} y R^{12} pueden estar unidos en forma conjunta para formar junto con el nitrógeno al cual R^{11} y R^{12} están unidos un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente contiene 1 heteroátomo adicional o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de NH, N(R^{14}) u O;

R^{13} representa F, Cl o alquilo C_1-C_3;

R^{14} representa alquilo C_1-C_3;

n representa 0;

y los estereoisómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los anteriores, y las mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), anteriores, en los cuales:

R^1 representa H, F, Cl, Br o metilo;

R^2 representa

- H,
- Br,
- -CN,
- $-CO_2H$,
- $-C(O)OR^5$,
- $-C(O)N(R^4)(R^5)$,
- NH_2,
- $-N(R^4)(R^5)$,
- $-N(R^4)C(O)R^5$,
- $-N(R^4)-C(O)OR^5$,
- alquilo C_1-C_4, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{2a} que son iguales o diferentes,
- cicloalquilo C_3-C_6,
- heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en el que dicho heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros contiene 1 heteroátomo o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de NH, $N(R^{2c})$ u O,
- heterocicloalquenilo de 5 a 6 miembros, en el que dicho heterocicloalquenilo de 5 a 6 miembros contiene 1 grupo que contienen heteroátomos $N(R^{2c})$,
- fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{2d} que son iguales o diferentes, o
- heteroarilo de 6 miembros, que contiene 1 N y está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente R^{2d};

R^{2a} representa

- F,
- OH,
- $O(R^6)$,
- $N(R^4)(R^5)$,
- heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene 1 átomo O;

R^{2c} representa metilo, ciclobutilo, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$ o $-SO_2R^8$;

R^{2d} representa metilo;

R^3 representa

- alquilo C_1-C_5, opcionalmente sustituido con 1 sustituyente R^{3a},
- cicloalquilo C_4-C_5,
- heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está ligado a través de un átomo de carbono y contiene 1 heteroátomo o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de NH, N($R3^{2c}$) u O,

R^{3a} representa

- ciclopropilo,
- OH,
- O(R^6),
- -C(O)N(R^4)(R^5),
- -N(R^4)(R^5),
- NH_2,
- -N(R^4)-C(O)OR^5,
- heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N, NN, N(R^7) u O,

R^{3c} representa metilo, ciclobutilo, -C(O)R^5, -C(O)OR^5, -SO_2R^8, -C(O)N(R^4)(R^5);

R^4 representa H o metilo;

R^5 representa

- alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes R^{5a} que son iguales o diferentes,
- cicloalquilo C_3-C_5,
- fenilo, opcionalmente sustituido con 1 sustituyente R^{5d}, o
- heteroarilo de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N o NH;

o

R^4 y R^5 pueden estar unidos en forma conjunta para formar junto con el nitrógeno al cual R^4 y R^5 están unidos un

- heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional o grupo que contienen heteroátomos seleccionados independientemente de N(R^{14}) u O;

R^{5a} representa OH, F, ciclopropilo o metoxi, donde dicho metoxi está opcionalmente sustituido con fenilo;

R^{5d} representa F;

R^6 representa metilo o CH_2-fenilo;

R^7 representa

- -C(O)R^{12},
- -C(O)OR^{12},
- alquilo C_1-C_3, opcionalmente sustituido con uno a tres F, o
- cicloalquilo C_3-C_4;

R^8 representa

- alquilo C_1-C_3, opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con 1 a 3 sustituyentes R^{13};

R^{12} representa alquilo C_1-C_4;

R^{13} representa F;

R^{14} representa metilo;

n representa 0;

y los estereoisómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los anteriores, y las mezclas de los mismos.

La presente invención cubre cualquier sub-combinación dentro de cualquier forma de realización o aspecto de la presente invención de los compuestos de la fórmula general (I), anterior.

La presente invención cubre métodos para la preparación de compuestos de la presente invención de la fórmula general (I), donde dichos métodos comprenden las etapas como se describe en la Sección Experimental en este documento.

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas 1 y 14. Los esquemas y los procedimientos descritos más abajo ilustran las vías de síntesis a los compuestos de la fórmula general (I) de la invención y no pretender ser limitativos. Será claro para la persona con experiencia en el arte que el orden de las transformaciones como se ejemplifica en los esquemas 1 a 14 puede modificarse de varias maneras. El orden de las transformaciones ejemplificadas en estos esquemas por lo tanto no pretende ser limitativo. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^1, R^2 o R^3 puede lograrse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas para la persona capacitada en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permita la interconversión adicional de sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son conocidos para la persona con experiencia. Los ejemplos específicos se describen en los párrafos que siguen.

Los materiales de partida se encuentran disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos disponibles del dominio público, y resultan comprensibles para la persona con experiencia en el arte. Los ejemplos específicos se describen en la Sección Experimental.

Doce vías vía para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) se describen en los esquemas 1 a 14.

Síntesis de compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención

Los compuestos de la fórmula general (I) con el significado de R^1, R^2 o R^3 como se define en la fórmula general (I), pueden sintetizarse de acuerdo con el procedimiento genera representado en el Esquema 1 comenzando con sintones de la fórmula (II), por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

El añadido del conjugado en un pote de la amina primaria de la fórmula general (II), o sus sales, con un acrilato de alquilo (por ejemplo acrilato de etilo) de la fórmula general (III) en solvente prótico (tal como etanol) a temperaturas comprendidas entre 0 ^{o}C y 50 ^{o}C, seguido de amidación con oxalato de dialquilo (por ejemplo oxalato de dimetilo, donde ALK = metilo; u oxalato de dietilo donde ALK = etilo) de la fórmula general (IV) en base (tal como etóxido de sodio) a temperaturas que normalmente oscilan entre y 100 ^{o}C y luego la ciclación de Dieckmann en condiciones ácidas acuosas (normalmente ácido clorhídrico) a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y 100 ^{o}C para dar los β-cetoésteres cíclicos de la fórmula general (V).

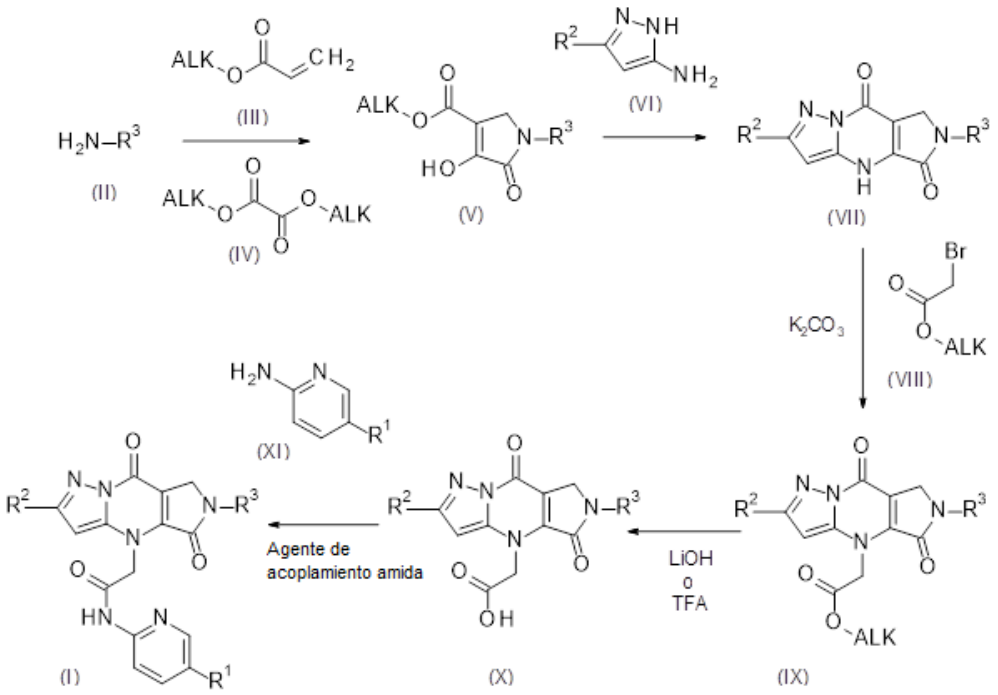
La ciclocondensación de un compuesto de la fórmula general (V) con un 5-amino-1H-pirazol de la fórmula general (VI) en ácido acético glaciar a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y 140ºC (normalmente a 120ºC) da compuestos de la fórmula general (VII). La N-alquilación quimioselectiva de un compuesto de la fórmula general (VII) con un haloacetato de alquilo (tal como bromoacetato de etilo o bromoacetato de ter-butilo) de la fórmula general (VIII) en presencia de base (tal como carbonato de potasio) y solvente aprótico (tal como acetonitrilo o DMF) a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y 120 ^{o}C (normalmente 100 ^{o}C) da un compuesto éster de la fórmula general (IX).

La saponificación del grupo éster de un compuesto de la fórmula general (IX), donde ALK = Me o Et, en un solvente o una mezcla de solvente adecuado (por ejemplo metanol, etanol o tetrahidrofurano) con el añadido de una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de litio o hidróxido de sodio) a temperaturas comprendidas entre 10 ^{o}C y 80 ^{o}C da el correspondiente ácido carboxílico de la fórmula general (X) después del procesamiento de la reacción ácida (por ejemplo con ácido clorhídrico acuoso). La saponificación del grupo éster de un compuesto de la fórmula general (IX), donde ALK = tBu, en condiciones ácidas, por ejemplo en diclorometano y ácido trifluoroacético a temperaturas comprendidas entre 0 ^{o}C y 30 ^{o}C también produce el correspondiente ácido carboxílico de la fórmula general (X) después de la concentración de la mezcla de reacción.

Un ácido carboxílico de la fórmula (X) puede reaccionar con una amina primaria de la fórmula general (XI) mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica para dar los compuestos de la fórmula general (I). La reacción tiene lugar en el sentido que, por ejemplo, un ácido carboxílico de la fórmula (X) se activa con reactivos tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), N-hidroxibenzotriazol (HOBT), hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metiliden]-N-metilmetanaminio (HATU) o anhídrido propilfosfónico (T3P). Por ejemplo, la reacción con HATU tiene lugar en un solvente inerte (tal como N,N-dimetilformamida, diclorometano, THF o sulfóxido de dimetilo) en presencia de la 2-amino piridina apropiada de la fórmula general (XI) y una amina terciaria (tal como trietilamina o diisopropilamina) a temperaturas comprendidas entre -30°C y +80°C.

También es posible convertir un ácido carboxílico de la fórmula general (X) en el correspondiente cloruro del ácido carboxílico con un cloruro ácido inorgánico (tal como pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo o cloruro de tionilo) o un cloruro de ácido orgánico (tal como cloruro de oxalilo) y posteriormente en los compuestos de destino de la fórmula general (I), en piridina o un solvente inerte (tal como N,N-dimetilformamida), en presencia de la 2-aminopiridina apropiada de la fórmula general (XI) y una amina terciaria (por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina) a temperaturas comprendidas entre -30°C y +80°C.

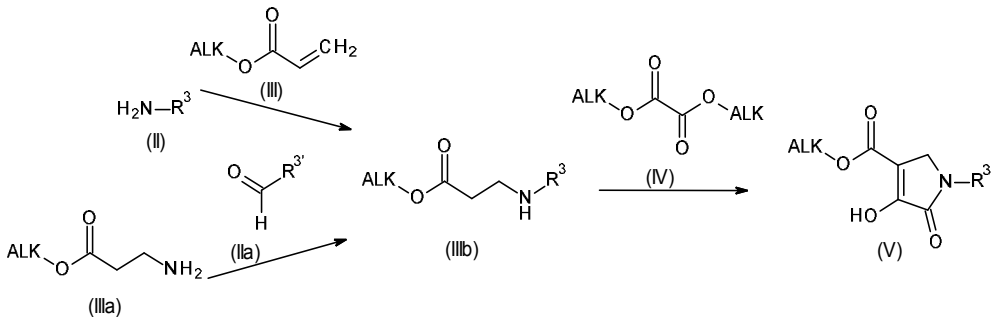
Esquema 1



Alternativamente, los β-cetoésteres cíclicos de la fórmula general (V) pueden prepararse paso a paso mediante la preparación y el aislamiento de beta alaninéster amino sustituido (IIIb) y posteriormente haciéndolo reaccionar con oxalato de dialquilo de la fórmula general (IV) en una base (tal como etóxido de sodio) a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y 100°C seguido opcionalmente por ciclación de Dieckmann en condiciones ácidas acuosas (normalmente ácido clorhídrico) a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y 100°C como se representa en el Esquema 1a.

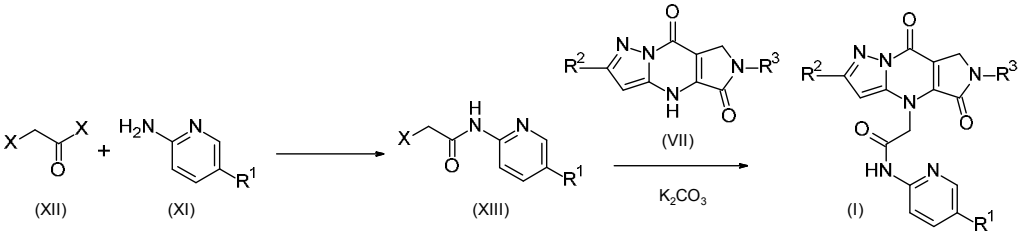
El beta-alaninéster amino sustituido (IIIb) puede prepararse mediante el añadido de Michael de una amina primaria de la fórmula general (II), o sus sales, con un acrilato de alquilo de la fórmula general (III) a temperaturas comprendidas entre 0°C y 50°C o por aminación reductiva de un éster de beta-alanina o sus sales de la fórmula general (IIIa) con un aldehído apropiado de la fórmula general (IIa) en presencia de un agente reductor, como por ejemplo cianoborohidruro de sodio en mezclas de solvente prótico tales como diclorometano / metanol / ácido acético a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente y 50°C, donde R^3 es CH_2-$R^{3'}$.

Esquema 1a



En un enfoque alternativo definido en el Esquema 2, los compuestos de la fórmula general (XIII) pueden obtenerse mediante la reacción de la 2-amino piridina apropiada de la fórmula general (XI) con α-halo-haloacetatos de la fórmula general (XII) en un solvente apropiado (tal como diclorometano) en presencia de una base orgánica (por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina) a temperaturas comprendidas entre 5°C y 30°C. La N-alquilación quimioselectiva de un compuesto de la fórmula general (VII) con haloacetamida de la fórmula general (XIII) en presencia de una base (tal como carbonato de potasio) y un solvente aprótico (tal como acetonitrilo o DMF) a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y 120 °C (normalmente 100 °C) da los compuestos de la fórmula general (I).

Esquema 2



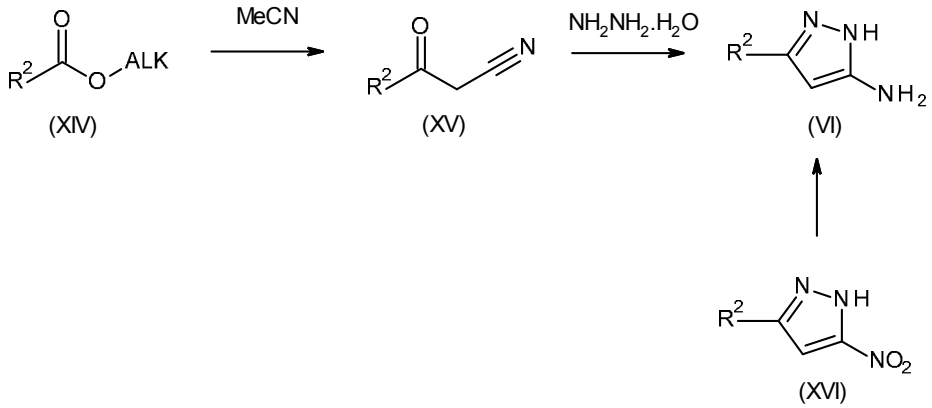
Los materiales de partida de la fórmula general (II) están indistintamente disponibles en el mercado o pueden sintetizarse a través de métodos conocidos por aquellas personas con experiencia en la técnica a partir del alcohol

correspondiente. Por ejemplo, la activación del correspondiente alcohol con cloruro de p-toluensulfonilo en presencia de una base (tal como trietilamina) en un solvente adecuado (por ejemplo diclorometano) seguido del desplazamiento con azida de sodio en un solvente adecuado (por ejemplo N,N-dimetilformamida) produce la azida equivalente, la que luego puede someterse a reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio en solventes como etanol, acetato de etilo o mezclas de los anteriores para producir la amina deseada de la fórmula general (II). En un enfoque alternativo, la amina protegida con ftalimida puede introducirse por reacción de Mistunobu al correspondiente alcohol con ftalimida en presencia de una base (tal como trimetilamina) y un azodicarboxilato (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo) en un solvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano) a temperaturas comprendidas entre 0°C y la temperatura ambiente. La escisión del grupo protector ftalamida con monohidrato de hidrazina en etanol a temperaturas comprendidas entre 60°C y 90°C entonces produce la amina deseada de la fórmula genera (II).

Los materiales de partida 5-amino-1H-pirazol de la fórmula general (VI) están indistintamente disponibles en el mercado o pueden accederse mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica como se representa en el Esquema 3. Los 5-amino-1H-pirazoles de la fórmula general (VI) pueden obtenerse a partir de los sintones de la fórmula (XIV). La incorporación de reactivo de acetonitrilo a ésteres de alquilo de la fórmula general (XIV) en solventes apróticos (por ejemplo tetrahidrofurano o acetonitrilo) en presencia de base (tal como hidruro de sodio o *ter*-butóxido de potasio) a temperaturas comprendidas entre 0°C y 80°C produce compuestos de la fórmula general (XV). La ciclación de un compuesto de la fórmula general (XV) con monohidrato de hidrazina en etanol a temperaturas comprendidas entre 60°C y 90°C da el 5-amino-1H-pirazol deseado de la fórmula general (VI).

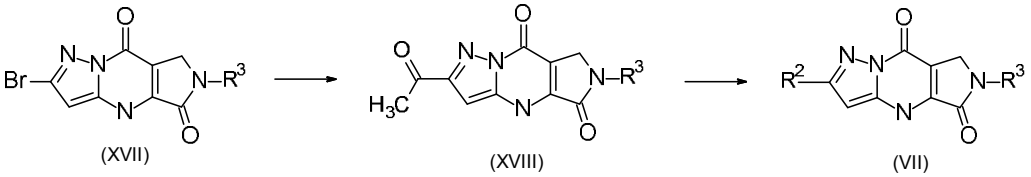
Alternativamente, los 5-nitro-1H-pirazoles de la fórmula general (XVI) pueden reducirse con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de paladio en solventes como etanol, acetato de etilo o mezclas de los anteriores para producir los 5-amino-1H-pirazoles deseados de la fórmula general (VI).

Esquema 3



Los compuestos de la fórmula general (VII), con el significado de R^2 y R^3 como se define en la fórmula general (I), pueden sintetizarse a partir de los compuestos de la fórmula general (XVII) donde R^2 = bromuro, de acuerdo con un procedimiento general representado en el Esquema 4, mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica. La reacción de Stille de la fórmula general (XVII) donde R^2 = bromuro de tributil(1-etoxivinil)estanano en un solvente adecuado (por ejemplo tolueno), una base (tal como carbonato de potasio o cesio) y un catalizador (por ejemplo tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0)) a temperaturas comprendidas entre 40°C y 110°C produce una cetona de la fórmula general (XVIII). El tratamiento posterior con un reactivo de Grignard (por ejemplo bromuro de metil magnesio) en un solvente adecuado (tal como tetrahidrofurano) a temperaturas comprendidas entre 0°C y la temperatura ambiente produce intermediarios de la fórmula general (VII), donde R^2 es un alcohol terciario.

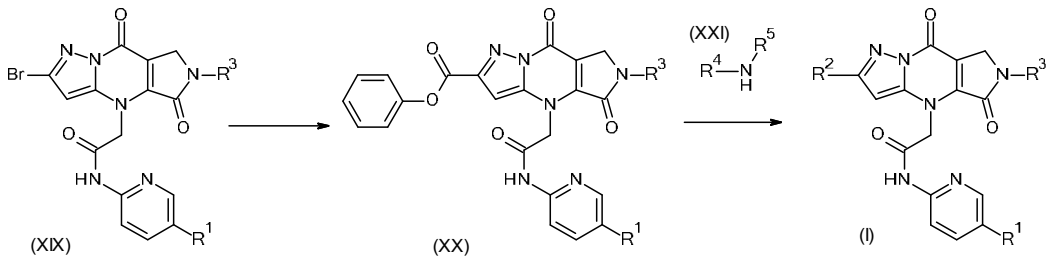
Esquema 4



En el Esquema 4, la fórmula general (VII) representa intermediarios donde R^2 es un grupo alcohol terciario.

Los compuestos de la fórmula general (I) con el significado de R^1-R^3 como se define en la fórmula general (I), pueden sintetizarse de acuerdo con un procedimiento general representado en el Esquema 5 comenzando con compuestos de la fórmula general (XIX) donde R^2 = bromuro, por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos de la fórmula general (XX) pueden obtenerse a partir de los bromuros de la fórmula general (XIX) por reacción con formiato de fenilo en un solvente adecuado (por ejemplo acetonitrilo o N,N-dimetilformamida), una base (tal como trietilamina o diisopropiletilamina) y una mezcla catalizador-ligando (por ejemplo acetato de paladio(II)/ tetrafluoroborato de tri-*ter*-butilfosfonio) por calentamiento térmico o radiación de microondas a temperaturas comprendidas entre 40°C y 110°C. Los ésteres de fenilo de la fórmula general (XX) pueden convertirse en la correspondiente amida de la fórmula general (I) (donde R^2 = -C(O)N(R^4)(R^5)) por reacción con aminas de la fórmula general (XXI) en un solvente aprótico adecuado (tal como acetonitrilo o N,N-dimetilformamida) a temperaturas comprendidas entre 0 °C y 80 °C.

Esquema 5

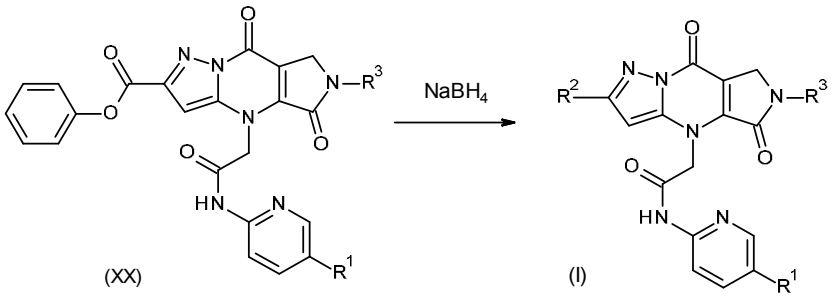


En el Esquema 5, la fórmula general (XXI) representa H-N(R^4)(R^5) y en la fórmula general (I) R^2 representa -C(O)N(R^4)(R^5).

Además, como se representa en el Esquema 6 los ésteres de fenilo de la fórmula general (XX) pueden hacerse reaccionar con un agente reductor apropiado (por

ejemplo borohidruro de sodio) en un solvente aprótico o una mezcla de solvente (tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida) a temperaturas comprendidas entre 0°C y 60°C para dar compuestos alcohólicos de los compuestos de la fórmula general (I), donde R^2 = -CH_2OH.

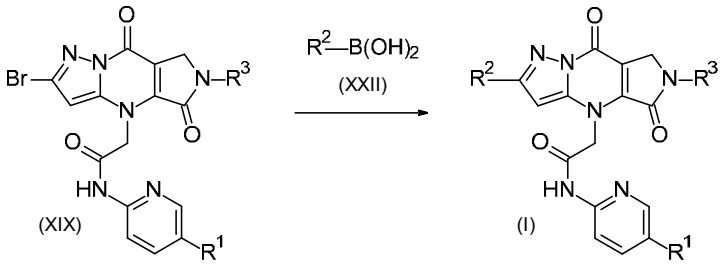
Esquema 6



En el Esquema 6 la fórmula general (I) R^2 representa -CH_2OH.

Los compuestos de la fórmula general (XIX) en la que R^2 = bromuro, también pueden hacerse reaccionar para formar nuevos compuestos de la fórmula general (I) por métodos conocidos por aquellas personas con experiencia en la técnica, como se ilustra en el Esquema 7. Los compuestos de la fórmula general (XIX) en la que R^2 = bromuro se hace reaccionar con ácidos borónicos de la fórmula general (XXII), en la que R^2 = fenilo sustituido opcionalmente o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en un solvente adecuado (por ejemplo 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida), una base (tal como carbonato de potasio o cesio) y un catalizador (por ejemplo [1,1′-bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloropaladio(II) o tetrakis(trifenilfosfin)-paladio(0)) por calentamiento térmico o radiación con microondas a temperaturas comprendidas entre 40°C y 110°C. Alternativamente, el respectivo éster de pinacol del ácido borónico puede usarse en la reacción.

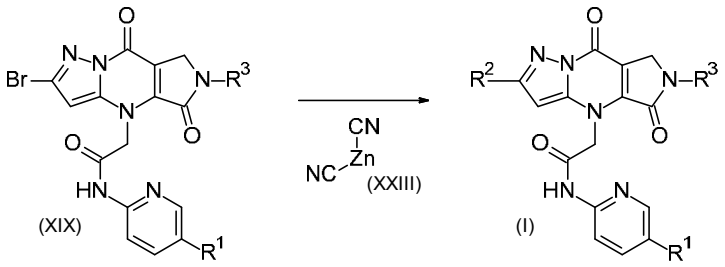
Esquema 7



En el Esquema 7 la fórmula general (I) R^2 representa un fenilo sustituido opcionalmente o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente.

Los compuestos de la fórmula general (I), en la que R^2 = CN, pueden obtenerse a partir de un bromuro de la fórmula general (XIX) por reacción con cianuro de zinc en un solvente adecuado (tal como N,N-dimetilacetamida) con un catalizador (por ejemplo tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)) y ligando (tal como 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno) a temperaturas comprendidas entre 80°C y 140°C como se muestra en el Esquema 8.

Esquema 8

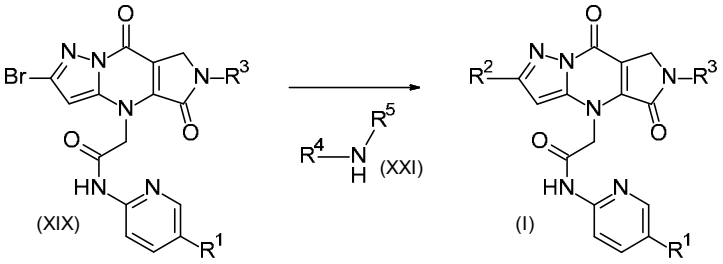


En el Esquema 8 la fórmula general (I) R^2 representa CN.

Los compuestos de la fórmula general (I), en la que R^2 = -N(R^4)(R^5), pueden obtenerse a partir de bromuros de la fórmula general (XIX) por reacción en condiciones de Buchwald-Hartwig como se muestra en el Esquema 9. Por ejemplo, un bromuro de la fórmula general (XIX) puede hacerse reaccionar con

una amina de la fórmula general (XXI), donde R^2 = -N(R^4)(R^5), en un solvente adecuado (tal como 1,4-dioxano o tolueno), una base (por ejemplo bis(trimetilsilil)amida de litio o ter-butóxido de sodio) un catalizador (por ejemplo bis(dibencilidenacetona)paladio(0) o metansulfonato de [(2-di-ciclohexilfosfin-3,6-dimetoxi-2′,4′,6′- triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II)) y un ligando (tal como 2-(di-ter-butilfosfin)-2′,4′,6′- triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1′-bifenyl o 1,1′-bis(di-ter-butilfosfin)ferroceno) a temperaturas comprendidas entre 40°C y 110°C.

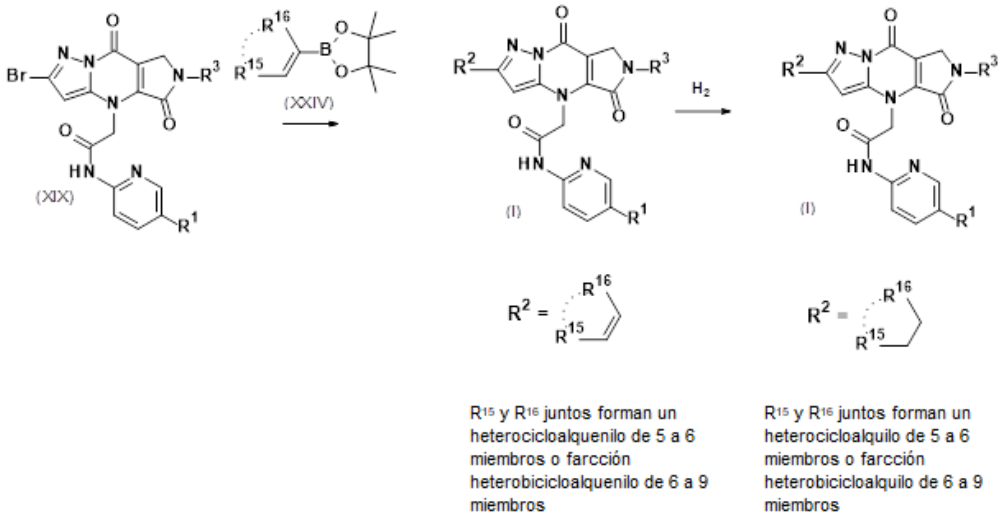
Esquema 9



En el Esquema 5, la fórmula general (XXI) representa H-N(R^4)(R^5) y en la fórmula general (I) R^2 es -N(R^4)(R^5).

En el Esquema 10 los bromuros de la fórmula general (XIX) pueden hacerse reaccionar con ácidos borónicos de heterocicloalquenilo o heterobicicloalquenilo o ésteres borónicos [para ilustración, se muestra un dioxaborolano de la fórmula general (XXIV)], en las condiciones definidas en el Esquema 7, para obtener compuestos de la fórmula general (I) en la que R^{15} y R^{16} juntos forman un heterocicloalquenilo de 5 a 6 miembros sustituido o una fracci8ón heterocicloalquenilo de 6 a 9 miembros. Además, los compuestos de la fórmula general (I) en la que R^{15} y R^{16} juntos forman un heterocicloalquenilo de 5 a 6 miembros o fracción heterobicicloalquenilo de 6 a 9 miembros puede reducirse en un solvente adecuado (tal como etanol o acetato de etilo, o sus mezclas) con un catalizador (tal como paladio sobre carbón) bajo atmósfera de hidrógeno gaseoso a temperatura ambiente para obtener nuevos compuestos de fórmula general (I), en la que R^{15} y R^{16} juntos forman una fracción heterocicloalquilo sustituido de 5 a 6 miembros o heterobicicloalquilo de 6 a 9 miembros.

Esquema 10



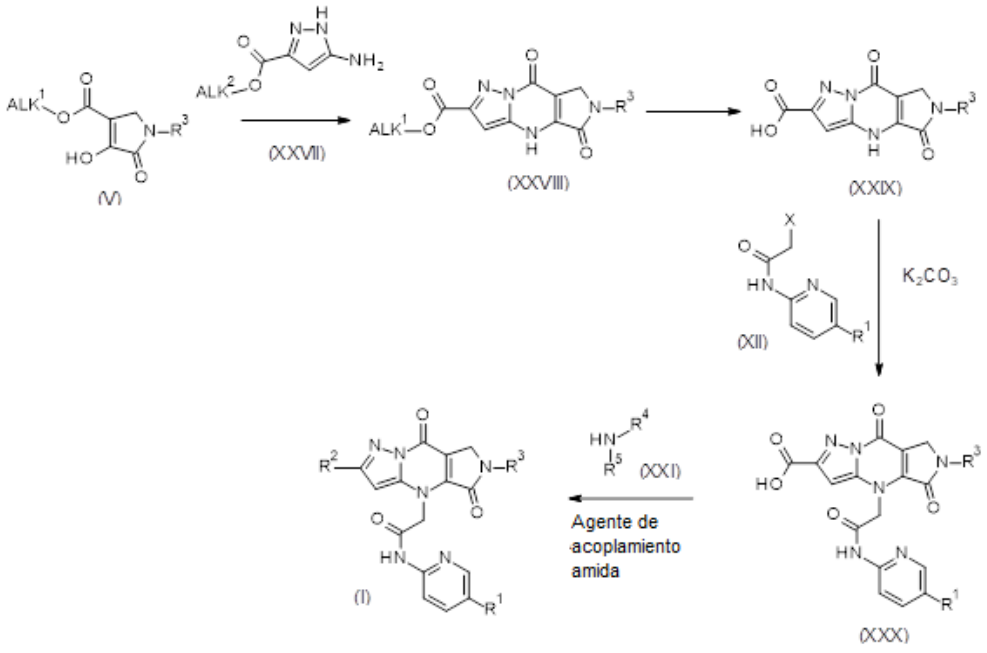
En el Esquema 10 la fórmula general (I) R^2 representa un heterocicloalquenilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido o un heterobicicloalquilo de 6 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

Los compuestos de la fórmula general (I) donde R^2 = C(O)N(R^4)(R^5) también pueden sintetizarse de acuerdo con la vía definida en el Esquema 11. La ciclocondensación de un compuesto de la fórmula general (V), donde ALK^1 = alquilo C_1-C_6 (por ejemplo metilo o etilo), con un 5-amino-1H-pirazol de la fórmula general (XXVII), donde ALK^2 = alquilo C_1-C_6, en ácido acético glaciar a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y 140ºC (normalmente a 120ºC) da compuestos de la fórmula general (XXVIII). La saponificación del grupo éster de un compuesto de la fórmula general (XXVIII) en un solvente o una mezcla de solvente adecuado (por ejemplo metanol, etanol o tetrahidrofurano) con el añadido de una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de litio o hidróxido de sodio) a temperaturas comprendidas entre 10 ºC y 80 ºC da el correspondiente ácido carboxílico de la fórmula general (XXIX) después del procesamiento de la reacción ácida (por ejemplo con ácido clorhídrico acuoso). La N-alquilación regioselectiva de un compuesto de la fórmula general (XXIX) con un haloacetato de alquilo de la fórmula general (XII) en presencia de

base (tal como carbonato de potasio) y solvente aprótico (tal como acetonitrilo o DMF) a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y 120 ºC (normalmente 100 ºC) da los intermediarios de ácido carboxílico de la fórmula general (XXX). Un ácido carboxílico de la fórmula (XXX) puede reaccionar con una amina primaria o secundaria de la fórmula general (XXI) mediante métodos previamente descritos para dar los compuestos de la fórmula general (I).

Por extensión, el orden de la secuencia de reacción puede modificarse de modo tal que los compuestos de ácido carboxílico de la fórmula general (XXIX) puedan hacerse reaccionar con una amina primaria o secundaria de la fórmula general (XXI) en condiciones de formación de amida, luego con un haloacetato de alquilo de la fórmula general (XII) en presencia de base para dar los compuestos de la fórmula general (I).

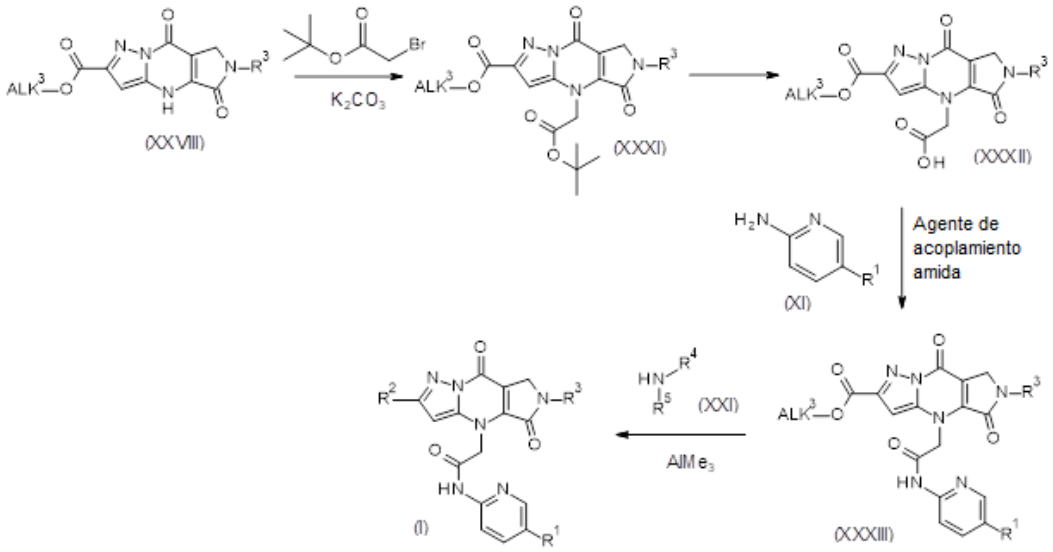
Esquema 11



En el Esquema 11 la fórmula general (I), R^2 representa -C(O)N(R^4)(R^5) y $ALK^{1,2}$ representa alquilo C_1-C_6.

El Esquema 12 muestra una estrategia alternativa para sintetizar compuestos de la fórmula general (I) donde R^2 = C(O)N(R^4)(R^5). La N-alquilación de un compuesto de la fórmula general (XXVIII) con bromoacetato de ter-butilo en presencia de base (tal como carbonato de potasio) y solvente aprótico (tal como acetonitrilo o DMF) a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y 120 ^oC (normalmente 100 ^oC) da un compuesto éster de la fórmula general (IX). La saponificación del grupo éster de un compuesto de la fórmula general (XXXI) en condiciones ácidas, por ejemplo en diclorometano y ácido trifluoroacético a temperaturas comprendidas entre 0 ^oC y 30 ^oC, produce el correspondiente ácido carboxílico de la fórmula general (XXXII) después de la concentración de la mezcla de reacción. Un ácido carboxílico de la fórmula general (XXXII) puede reaccionar con una 2-aminopiridina de la fórmula general (XI) mediante métodos previamente analizados para dar los compuestos de la fórmula general (XXXIII). La reacción con aminas secundarias de la fórmula general (XXI) en un solvente adecuado (por ejemplo 1,2-dicloroetano o tolueno) en presencia de trimetilaluminio por calentamiento térmico o radiación en microondas a temperaturas comprendidas entre 50°C y 120°C produce el correspondiente compuesto de la fórmula general (I), en la que R^2 = -C(O)N(R^4)(R^5) y ALK^3 = alquilo C_1-C_6.

Esquema 12

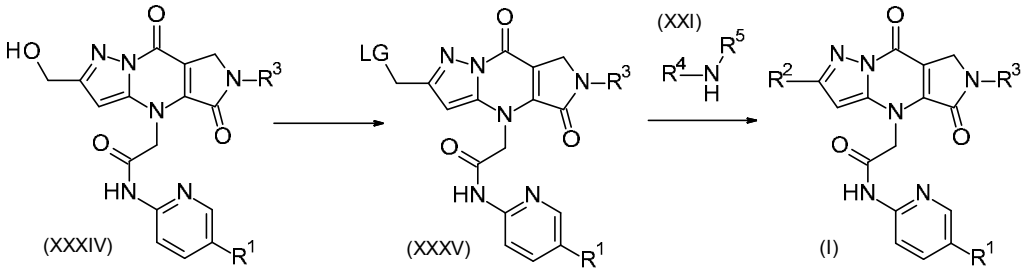


En el Esquema 12 la fórmula general (I), R^2 representa -C(O)N(R^4)(R^5) y ALK^3 representa alquilo C_1-C_6.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden hacerse reaccionar además para formar nuevos compuestos de la fórmula general (I) por aquellas personas con experiencia en la técnica, como se ilustra en el Esquema 13. Los alcoholes de la fórmula general (XXXIV) pueden activarse por conversión en un grupo saliente adecuado (LG), por ejemplo un haluro (tal como cloro, bromo o yodo) o metansulfoniloxi, *p*-toluensulfoniloxi o trifluorometansulfoniloxi, por aquellas personas capacitados en la técnica. Por ejemplo, mediante el añadido de cloruro de tionilo, CBr_4/PPh_3, I_2/PPh_3, cloruro de metansulfonilo, cloruro de *p*-toluensulfonilo o anhídrido trifluorometansulfónico en un solvente adecuado (por ejemplo diclorometano) y en presencia de una base (tal como N,N-diisopropilamina, trietilamina o imidazol) a temperaturas comprendidas entre 0°C y 100°C para dar compuestos de la fórmula general (XXXV). El desplazamiento del grupo saliente (LG) de los compuestos de la fórmula general (XXXV) con

aminas de la fórmula general (XXI) en un solvente adecuado (por ejemplo diclorometano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida) en presencia de una base (tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, N,N-diisopropilamina o trietilamina) a temperaturas comprendidas entre 0°C y 120°C da compuestos de la fórmula general (I), en la que R^2 es $-CH_2N(R^4)(R^5)$.

Esquema 13

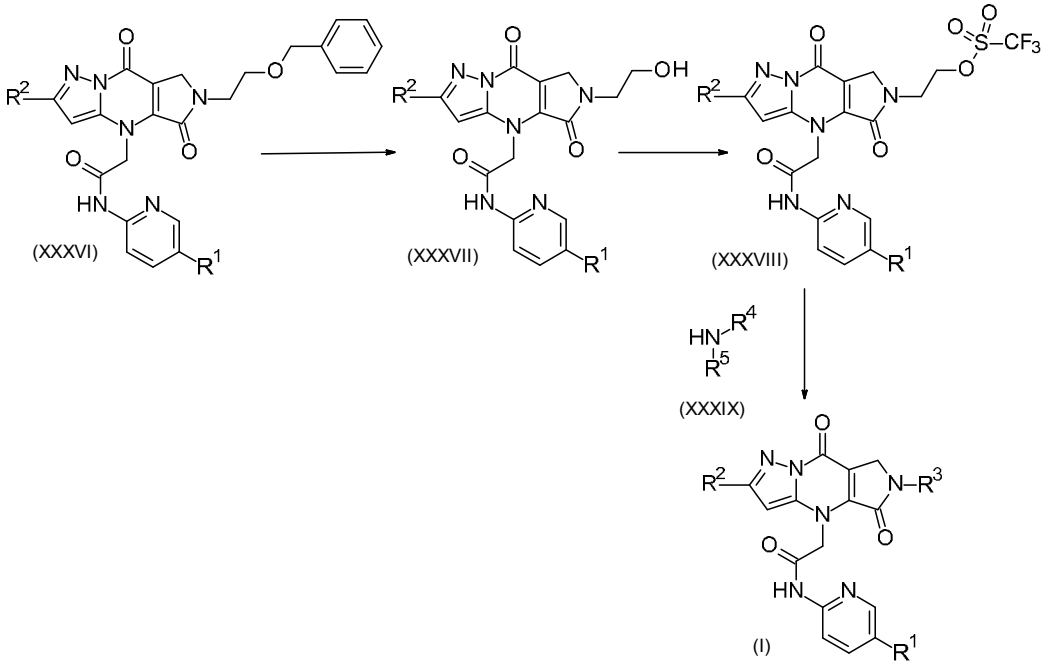


En el Esquema 13 la fórmula general (I) R^2 representa $–CH_2N(R^4)(R^5)$.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden hacerse reaccionar además para formar nuevos compuestos de la fórmula general (I) por aquellas personas con experiencia en la técnica, como se ilustra en el Esquema 14. Los compuestos de la fórmula general (XXXVI), equivalentes a los compuestos de la fórmula general (I) en la que R^3 es un grupo benciloxi-alquilo (por ejemplo $-CH_2CH_2OCH_2Ph$), pueden desprotonarse con bencilo con el uso de un catalizador de paladio (tal como paladio sobre carbón) en un solvente adecuado (tal como ácido acético) en presencia de un hidrógeno gaseoso a temperatura ambiente en presencia de un hidrógeno gaseoso a temperatura ambiente para dar un compuesto de la fórmula general (XXXVII), equivalente a los compuestos de la fórmula general (I) en la que R^3 es $-CH_2CH_2OH$. Los compuestos de la fórmula general (I) en la que R^3 es $-CH_2CH_2N(R^4)(R^5)$, pueden sintetizarse por activación del correspondiente alcohol del compuesto de la fórmula general (XXXVII) (por ejemplo con anhídrido trifluorometansulfónico) en presencia de una base (por ejemplo piridina) en un solvente aprótico (tal como diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida) a temperaturas comprendas entre -78 °C y 0 °C para dar un

compuesto de la fórmula general (XXXVIII). El desplazamiento del grupo trifluorometansulfonato con una amina de la fórmula general (XXXIX) en un solvente adecuado (por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida) a temperaturas comprendidas entre -10 °C y 60 °C da compuestos de la fórmula general (I), en que R^3 es $-CH_2CH_2N(R^4)(R^5)$.

Esquema 14



En el Esquema 14 la fórmula general (I), R^3 representa $-CH_2CH_2N(R^4)(R^5)$. La fórmula general (XXXVI) es equivalente a la fórmula general (I) donde R^3 representa $-CH_2CH_2OCH_2Ph$. La fórmula general (XXXVII) es equivalente a la fórmula general (I) donde R^3 representa $-CH_2CH_2OH$.

Los compuestos de la fórmula general (I), en la que R^2 o R^3 contiene una amina protegida con carbonato de ter-butilo, puede hacerse reaccionar para formar nuevos compuestos de la fórmula general (I), donde R^2 o R^3 contiene una amina primaria o secundaria, o sus sales, por tratamiento en un solvente adecuado (tal

como diclorometano o 1,4-dioxano) en presencia de ácido (por ejemplo ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético). Además, los compuestos de la fórmula general (I), en la que R^2 o R^3 contienen una amina primaria o secundaria, o sus sales, pueden transformarse de manera adicional en nuevos compuestos mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica por reacción de la fracción amina con ácidos carboxílicos, cloruros ácidos, cloruros de sulfonilo, cloruros de alquilo, aldehídos o cetonas para formar los compuestos de la fórmula general (I) con el significado de R^1, R^2 y R^3 como se define en la fórmula general (I).

Los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal, preferentemente sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en esta memoria, por cualquier método que sea conocido para la persona capacitada en la técnica. De manera similar, cualquier sal de un compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención pueden convertirse en el compuesto libre, por cualquier método que sea conocido para la persona capacitada en la técnica.

Los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención demuestran un espectro de acción farmacológica valioso y perfil de farmacocinética si se avala con datos, ambos de los cuales podrían no haberse anticipado. Se ha encontrado de manera sorprendente que los compuestos de la presente invención inhiben de manera efectiva y selectiva P2X3 y es posible, por lo tanto, que dichos compuestos se usen para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, preferentemente trastornos neurogénicos en seres humanos y animales.

Los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención pueden usarse por lo tanto para el tratamiento o la profilaxis de las siguientes enfermedades:

- enfermedades, afecciones y trastornos genitourinarios, gastrointestinales, respiratorios y relacionados con el dolor;

- enfermedades ginecológicas que incluyen dismenorrea (dismenorrea primaria y secundaria), dispareunia, endometriosis, y adeomiosis; dolor asociado con la endometriosis; síntomas asociados con la endometriosis, donde dichos síntomas son en particular dismenorrea, dispareunia, disuria o disquecia; proliferación asociada con endometriosis; hipersensibilidad pélvica; dolor y malestar asociados con fibroide uterino;
- estados patológicos del tracto urinario asociados con obstrucción de la salida de la vejiga; enfermedades de incontinencia urinaria tales como reducida capacidad de la vejiga, aumento de la frecuencia de micción, incontinencia de impulsos, incontinencia por estrés, o hiper-reactividad de la vejiga; hipertrofia prostática benigna; hiperplasia de próstata; prostatitis; hiperreflexia detrusora; vejiga sobrerreactiva y síntomas relacionados con la vejiga sobrerreactiva en los que dichos síntomas son en particular aumento de la frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria o incontinencia de impulsos; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en particular cistitis intersticial; hipersensibilidad idiopática de la vejiga [Ford 2014, purines 2014, abstract book p15];
- síndromes de dolor (incluyendo dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático), preferentemente dolor inflamatorio, dolor quirúrgico en la espalda inferior, dolor visceral, dolor dental, periodontitis, dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con enfermedades fibróticas, dolor central, dolor producido por síndrome de ardor en la boca, dolor producido por quemaduras, dolor producido por migraña, cefaleas de manojo, dolor producido por lesión a los nervios, dolor producido por neuritis, neuralgias, dolor producido por intoxicación, dolor producido por lesión isquémica, dolor producido por cistitis intersticial, dolor por cáncer, dolor producido por infecciones virales, parasitarias o bacteriales, dolor producido por lesión traumática de los nervios, dolor producido por lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), dolor producido por neuralgia del trigémino, dolor asociado con neuropatía de fibras pequeñas, dolor asociado con neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor crónico de la espalda inferior, dolor de cuello dolor de miembros fantasma, síndrome de dolor pélvico, dolor pélvico crónico, dolor por neuroma, síndrome de dolor regional complejo, dolor asociado con

distención gastrointestinal, dolor artrítico crónico y neuralgias relacionadas, y dolor asociado con cáncer, dolor resistente a la morfina, dolor asociado con quimioterapia, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH; y dolor asociado con enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, síndromes funcionales del intestino (tales como síndrome de intestino irritable) y artritis (tal como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante);

- Epilepsia, convulsiones parciales y generalizadas;
- Trastornos respiratorios incluyendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [Ford 2013, European Respiratory Society Annual Congress 2013], asma [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], broncoespasmo, fibrosis pulmonar, tos aguda, tos crónica incluyendo tos crónica idiopática y tos crónica refractiva;
- Trastornos gastrointestinales que incluyen síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), cólicos biliares y otros trastornos biliares, cólico renal, IBS dominante con diarrea, reflujo gastroesofágico, distensión gastrointestinal, enfermedad de Crohn y lo similar;
- trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, Esclerosis múltiple, Enfermedad de Parkinson, Isquemia cerebral y lesión cerebral traumática;
- infarto de miocardio, trastornos de los lípidos;
- enfermedades o trastornos relacionados con el dolor seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (tales como síndrome de intestino irritable), gota, artritis (tales como osteoartritis [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de ardor en la boca, acidez, migraña o cefaleas de manojo, lesión nerviosa, lesión nerviosa traumática, lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgias, intoxicación, lesión intersticial, cáncer, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, prurito; deterioro en la

cicatrización de heridas y enfermedad del esqueleto como degeneración de las articulaciones.

La presente invención proporciona también métodos de tratamiento de las siguientes enfermedades y de los siguientes trastornos:

- enfermedades, afecciones y trastornos genitourinarios, gastrointestinales, respiratorios y relacionados con el dolor;
- enfermedades ginecológicas que incluyen dismenorrea (dismenorrea primaria y secundaria), dispareunia, endometriosis, y adeomiosis; dolor asociado con la endometriosis; síntomas asociados con la endometriosis, donde dichos síntomas son en particular dismenorrea, dispareunia, disuria o disquecia; proliferación asociada con endometriosis; hipersensibilidad pélvica; dolor y malestar asociados con fibroide uterino;
- estados patológicos del tracto urinario asociados con obstrucción de la salida de la vejiga; enfermedades de incontinencia urinaria tales como reducida capacidad de la vejiga, aumento de la frecuencia de micción, incontinencia de impulsos, incontinencia por estrés, o hiper-reactividad de la vejiga; hipertrofia prostática benigna; hiperplasia de próstata; prostatitis; hiperreflexia detrusora; vejiga sobrerreactiva y síntomas relacionados con la vejiga sobrerreactiva en los que dichos síntomas son en particular aumento de la frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria o incontinencia de impulsos; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en particular cistitis intersticial; hipersensibilidad idiopática de la vejiga [Ford 2014, purines 2014, abstract book p15];
- síndromes de dolor (incluyendo dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático), preferentemente dolor inflamatorio, dolor quirúrgico en la espalda inferior, dolor visceral, dolor dental, periodontitis, dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con enfermedades fibróticas, dolor central, dolor producido por síndrome de ardor en la boca, dolor producido por quemaduras, dolor producido por migraña, cefaleas de manojo, dolor producido por lesión a los nervios, dolor producido por neuritis, neuralgias, dolor producido por intoxicación, dolor producido por lesión isquémica, dolor producido por

cistitis intersticial, dolor por cáncer, dolor producido por infecciones virales, parasitarias o bacteriales, dolor producido por lesión traumática de los nervios, dolor producido por lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), dolor producido por neuralgia del trigémino, dolor asociado con neuropatía de fibras pequeñas, dolor asociado con neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor crónico de la espalda inferior, dolor de cuello dolor de miembros fantasma, síndrome de dolor pélvico, dolor pélvico crónico, dolor por neuroma, síndrome de dolor regional complejo, dolor asociado con distención gastrointestinal, dolor artrítico crónico y neuralgias relacionadas, y dolor asociado con cáncer, dolor resistente a la morfina, dolor asociado con quimioterapia, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH; y dolor asociado con enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, síndromes funcionales del intestino (tales como síndrome de intestino irritable) y artritis (tal como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante);

- Epilepsia, convulsiones parciales y generalizadas;
- Trastornos respiratorios incluyendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [Ford 2013, European Respiratory Society Annual Congress 2013], asma [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], broncoespasmo, fibrosis pulmonar, tos aguda, tos crónica incluyendo tos crónica idiopática y tos crónica refractiva;
- Trastornos gastrointestinales que incluyen síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), cólicos biliares y otros trastornos biliares, cólico renal, IBS dominante con diarrea, reflujo gastroesofágico, distensión gastrointestinal, enfermedad de Crohn y lo similar;
- trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, Esclerosis múltiple, Enfermedad de Parkinson, Isquemia cerebral y lesión cerebral traumática;
- infarto de miocardio, trastornos de los lípidos;
- enfermedades o trastornos relacionados con el dolor seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (tales como síndrome de intestino irritable), gota, artritis (tales como osteoartritis [Ford

2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de ardor en la boca, acidez, migraña o cefaleas de manojo, lesión nerviosa, lesión nerviosa traumática, lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgias, intoxicación, lesión intersticial, cáncer, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, prurito; deterioro en la cicatrización de heridas y enfermedad del esqueleto como degeneración de las articulaciones.

Estas enfermedades se han caracterizado bien en humanos, pero también existen en una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse mediante la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente texto se usa convencionalmente, por ej., el manejo o cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, atenuar, mejorar la condición de una enfermedad o de un trastorno, tal como una enfermedad ginecológica.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en particular en terapia y prevención, es decir, profilaxis, de enfermedades, especialmente para

- enfermedades, afecciones y trastornos genitourinarios, gastrointestinales, respiratorios y relacionados con el dolor;
- enfermedades ginecológicas que incluyen dismenorrea (dismenorrea primaria y secundaria), dispareunia, endometriosis, y adeomiosis; dolor asociado con la endometriosis; síntomas asociados con la endometriosis, donde dichos síntomas son en particular dismenorrea, dispareunia, disuria o disquecia; proliferación asociada con endometriosis; hipersensibilidad pélvica; dolor y malestar asociados con fibroide uterino;
- estados patológicos del tracto urinario asociados con obstrucción de la salida de la vejiga; enfermedades de incontinencia urinaria tales como reducida

capacidad de la vejiga, aumento de la frecuencia de micción, incontinencia de impulsos, incontinencia por estrés, o hiper-reactividad de la vejiga; hipertrofia prostática benigna; hiperplasia de próstata; prostatitis; hiperreflexia detrusora; vejiga sobrerreactiva y síntomas relacionados con la vejiga sobrerreactiva en los que dichos síntomas son en particular aumento de la frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria o incontinencia de impulsos; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en particular cistitis intersticial; hipersensibilidad idiopática de la vejiga [Ford 2014, purines 2014, abstract book p15];

- síndromes de dolor (incluyendo dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático), preferentemente dolor inflamatorio, dolor quirúrgico en la espalda inferior, dolor visceral, dolor dental, periodontitis, dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con enfermedades fibróticas, dolor central, dolor producido por síndrome de ardor en la boca, dolor producido por quemaduras, dolor producido por migraña, cefaleas de manojo, dolor producido por lesión a los nervios, dolor producido por neuritis, neuralgias, dolor producido por intoxicación, dolor producido por lesión isquémica, dolor producido por cistitis intersticial, dolor por cáncer, dolor producido por infecciones virales, parasitarias o bacteriales, dolor producido por lesión traumática de los nervios, dolor producido por lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), dolor producido por neuralgia del trigémino, dolor asociado con neuropatía de fibras pequeñas, dolor asociado con neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor crónico de la espalda inferior, dolor de cuello dolor de miembros fantasma, síndrome de dolor pélvico, dolor pélvico crónico, dolor por neuroma, síndrome de dolor regional complejo, dolor asociado con distención gastrointestinal, dolor artrítico crónico y neuralgias relacionadas, y dolor asociado con cáncer, dolor resistente a la morfina, dolor asociado con quimioterapia, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH; y dolor asociado con enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, síndromes funcionales del intestino (tales como síndrome de intestino irritable) y artritis (tal como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante);
- Epilepsia, convulsiones parciales y generalizadas;

- Trastornos respiratorios incluyendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [Ford 2013, European Respiratory Society Annual Congress 2013], asma [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], broncoespasmo, fibrosis pulmonar, tos aguda, tos crónica incluyendo tos crónica idiopática y tos crónica refractiva;
- Trastornos gastrointestinales que incluyen síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), cólicos biliares y otros trastornos biliares, cólico renal, IBS dominante con diarrea, reflujo gastroesofágico, distensión gastrointestinal, enfermedad de Crohn y lo similar;
- trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, Esclerosis múltiple, Enfermedad de Parkinson, Isquemia cerebral y lesión cerebral traumática;
- infarto de miocardio, trastornos de los lípidos;
- enfermedades o trastornos relacionados con el dolor seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (tales como síndrome de intestino irritable), gota, artritis (tales como osteoartritis [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de ardor en la boca, acidez, migraña o cefaleas de manojo, lesión nerviosa, lesión nerviosa traumática, lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgias, intoxicación, lesión intersticial, cáncer, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, prurito; deterioro en la cicatrización de heridas y enfermedad del esqueleto como degeneración de las articulaciones.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), como se describe más arriba, o estereoisómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los anteriores, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los anteriores, para usar en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, en particular enfermedades neurogénicas.

La actividad farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención puede explicarse por su actividad como antagonistas de P2X3.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de los compuestos de la fórmula general (I), como se describe más arriba, o estereoisómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los anteriores, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los anteriores, para el tratamiento o la profilaxis de las siguientes enfermedades:

- enfermedades, afecciones y trastornos genitourinarios, gastrointestinales, respiratorios y relacionados con el dolor;
- enfermedades ginecológicas que incluyen dismenorrea (dismenorrea primaria y secundaria), dispareunia, endometriosis, y adeomiosis; dolor asociado con la endometriosis; síntomas asociados con la endometriosis, donde dichos síntomas son en particular dismenorrea, dispareunia, disuria o disquecia; proliferación asociada con endometriosis; hipersensibilidad pélvica; dolor y malestar asociados con fibroide uterino;
- estados patológicos del tracto urinario asociados con obstrucción de la salida de la vejiga; enfermedades de incontinencia urinaria tales como reducida capacidad de la vejiga, aumento de la frecuencia de micción, incontinencia de impulsos, incontinencia por estrés, o hiper-reactividad de la vejiga; hipertrofia prostática benigna; hiperplasia de próstata; prostatitis; hiperreflexia detrusora; vejiga sobrerreactiva y síntomas relacionados con la vejiga sobrerreactiva en los que dichos síntomas son en particular aumento de la frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria o incontinencia de impulsos; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en particular cistitis intersticial; hipersensibilidad idiopática de la vejiga [Ford 2014, purines 2014, abstract book p15];
- síndromes de dolor (incluyendo dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático), preferentemente dolor inflamatorio, dolor quirúrgico en la espalda inferior, dolor visceral, dolor dental, periodontitis, dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con enfermedades fibróticas, dolor central, dolor producido por síndrome de ardor en la boca, dolor producido por

quemaduras, dolor producido por migraña, cefaleas de manojo, dolor producido por lesión a los nervios, dolor producido por neuritis, neuralgias, dolor producido por intoxicación, dolor producido por lesión isquémica, dolor producido por cistitis intersticial, dolor por cáncer, dolor producido por infecciones virales, parasitarias o bacteriales, dolor producido por lesión traumática de los nervios, dolor producido por lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), dolor producido por neuralgia del trigémino, dolor asociado con neuropatía de fibras pequeñas, dolor asociado con neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor crónico de la espalda inferior, dolor de cuello dolor de miembros fantasma, síndrome de dolor pélvico, dolor pélvico crónico, dolor por neuroma, síndrome de dolor regional complejo, dolor asociado con distención gastrointestinal, dolor artrítico crónico y neuralgias relacionadas, y dolor asociado con cáncer, dolor resistente a la morfina, dolor asociado con quimioterapia, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH; y dolor asociado con enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, síndromes funcionales del intestino (tales como síndrome de intestino irritable) y artritis (tal como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante);

- Epilepsia, convulsiones parciales y generalizadas;
- Trastornos respiratorios, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, broncoespasmo, fibrosis pulmonar, tos aguda, tos crónica incluyendo tos crónica idiopática y crónica refractaria;
- Trastornos gastrointestinales que incluyen síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), cólicos biliares y otros trastornos biliares, cólico renal, IBS dominante con diarrea, reflujo gastroesofágico, distensión gastrointestinal, enfermedad de Crohn y lo similar;
- trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, Esclerosis múltiple, Enfermedad de Parkinson, Isquemia cerebral y lesión cerebral traumática;
- infarto de miocardio, trastornos de los lípidos;
- enfermedades o trastornos relacionados con el dolor seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (tales

como síndrome de intestino irritable), gota, artritis (tales como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de ardor en la boca, acidez, migraña o cefaleas de manojo, lesión nerviosa, lesión nerviosa traumática, lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgias, intoxicación, lesión intersticial, cáncer, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, prurito; deterioro en la cicatrización de heridas y enfermedad del esqueleto como degeneración de las articulaciones.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de un compuesto de la fórmula general (I), descrita más arria, o un estereoisómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una de sus sales, particularmente una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los anteriores, para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades, en particular enfermedades neurogénicas, particularmente trastornos ginecológicos, estados patológicos del tracto urinario, trastornos respiratorios y enfermedades y trastornos asociados con dolor.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de los compuestos de la fórmula general (I), como se describe más arriba, o estereoisómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los anteriores, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los anteriores, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, trastornos neurogénicos, en particular trastornos ginecológicos, estados patológicos del tracto urinario, trastornos respiratorios y enfermedades o trastornos asociados con dolor.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de un compuesto de la fórmula general (I), como se describe más arriba, o estereoisómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los anteriores, particularmente sus sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica, preferentemente un medicamento, para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades, en particular

trastornos neurogénicos, en particular ginecológicos, estados patológicos del tracto urinario, trastornos respiratorios y trastornos o enfermedades relacionados con el dolor.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre un método para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, en particular trastornos neurogénicos, particularmente ginecológicos, estados patológicos del tracto urinario, trastornos respiratorios y enfermedades o trastornos asociados con el dolor, con el uso de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula general (I), como se describe más arriba, o estereoisómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los anteriores, particularmente sus sales farmacéuticamente aceptables o las mezclas de los mismos.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre composiciones farmacéuticas, en particular un medicamento, que comprende un compuesto de la fórmula general (I), como se describe más arriba, o un estereoisómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, una sal de los anteriores, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos, y uno o más excipientes), en particular uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s). Pueden utilizarse procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones farmacéuticas en formas farmacéuticas apropiadas.

La presente invención cubre además composiciones farmacéuticas, en particular medicamentos, que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y a su uso para los fines mencionados con anterioridad.

Es posible que los compuestos de acuerdo con la invención tengan actividad sistémica y/o local. Para este fin, pueden administrarse en un modo apropiado, tal como, por ejemplo, por la vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, vaginal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o stent.

Para estas vías de administración, es posible que los compuestos de acuerdo con la invención se administren en las formas de dosificación apropiadas.

Para administración oral, es posible formular los compuestos de acuerdo con la invención para las formas de dosificación conocidas en el arte que administren los compuestos de la invención de manera rápida y/o en un modo modificado, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos entéricos o de liberación controlada que se disuelven con una demora o son insolubles), comprimidos que se desintegran en l boca, películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o de gelatina blanda), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, escamas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones. Es posible incorporar los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta en dichas formas farmacéuticas.

La administración parenteral puede efectuarse evitando la etapa de absorción (por ejemplo intravenosa, intra-arterial, intracardial, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de absorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneana. Las formas de administración que son apropiadas para la administración parenteral son, entre otras, las preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Los ejemplos que son apropiados para otras vías de administración son las formas farmacéuticas para inhalación [entre otras inhaladores de polvo, nebulizadores], gotas nasales, soluciones nasales, aerosoles nasales o administración bucal; supositorios, gotas oftálmicas, ungüentos oculares, baños oculares, insertos oculares, gotas para los oídos, aerosoles para los oídos, polvos para los oídos, enjuagues para los oídos tampones para los oídos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipofílicas, emulsiones, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como, por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos volátiles, implantes o stents.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden incorporarse en las formas de administración declaradas. Esto puede verse afectado de un modo conocido en sí mismo mediante el mezclado con excipientes apropiados desde el punto de vista farmacéutico. Los excipientes apropiados desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otros,

- rellenos y portadores (por ejemplo celulosa, celulosa microcristalina (tal como, por ejemplo, Avicel®), lactosa, manitol, almidón, fosfato de calcio (tal como, por ejemplo, Di-Cafos®)),
- bases para ungüentos (por ejemplo, vaselina, parafinas, triglicéridos, ceras, resina, alcoholes de resina, lanolina, ungüento hidrofílico, polietilenglicoles),
- bases para supositorios (por ejemplo, polietilenglicoles, manteca de cacao, grasa dura),
- disolventes (por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, aceites grasos de triglicéridos de cadena larga media, polietilenglicoles líquidos, parafinas),
- • tensioactivos, emulsionantes, dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecil sulfato de sodio), lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos (tales como, por ejemplo, Lanette®), ésteres de ácido graso sorbitano (tales como, por ejemplo, Span®), ésteres de ácido graso sorbitano de polioxietileno (tales como, por ejemplo, Tween®), glicéridos de ácido graso de polioxietileno (tales como, por ejemplo, Cremophor®), ésteres de ácido graso de polioxietileno, éteres de alcohol graso de polioxietileno, ésteres de ácido graso de glicerol, poloxámeros (tales como, por ejemplo, Pluronic®),
- • buffers, ácidos y bases (por ejemplo fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido clorhídrico, solución de hidróxido de sodio, carbonato de amonio, trometamol, trietanolamina),
- agentes de isotonicidad (por ejemplo glucosa, cloruro de sodio),
- adsorbentes (por ejemplo, sílices altamente dispersos),
- agentes que aumentan la viscosidad, formadores de gel, espesantes y/o aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona, ,metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil-celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos (tales como, por ejemplo, Carbopol®); alginatos, gelatina),

- • desintegrantes (por ejemplo, almidón modificado, carboximetilcelulosa de sodio, glicolato almidón de sodio (tal como, por ejemplo, Explotab®), polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa de sodio (tal como, por ejemplo, AcDiSol®)),
- • reguladores de flujo, lubricantes, deslizantes y agentes de liberación de moho (por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, sílices altamente dispersos (tales como, por ejemplo, Aerosil®)),
- materiales de recubrimiento (por ejemplo azúcar, laca) y formadores de película para películas o membranas de difusión que se disuelven rápidamente o de un modo modificado (por ejemplo polivinilpirrolidonas, tales como, por ejemplo, Kollidon®, alcohol polivinílico, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos tales como, por ejemplo, Eudragit®),
- materiales de cápsulas (por ejemplo gelatina, hidroxipropil metilcelulosa),
- • polímeros sintéticos (por ejemplo poliláctidos, poliglicólidos, poliacrilatos, polimetacrilatos (tales como, por ejemplo, Eudragit®), polivinilpirrolidonas (tales como, por ejemplo, Kollidon®), alcoholes de polivinilo, acetatos de polivinilo, óxidos de polietileno, polietilenglicoles y sus copolímeros y copolímeros en bloque),
- plastificadores (por ejemplo polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),
- mejoradores de penetración,
- estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes tales como ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo),
- conservantes (por ejemplo parabenos, ácido sórbico, tiomersal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina, benzoato de sodio),
- colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio),

- saborizantes, edulcorantes, agentes enmascaradores de sabor y/o de olor.

La presente invención además se refiere a una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con uno o más excipiente(s) aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y a su uso de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre combinaciones farmacéuticas, en particular medicamentos, que comprenden al menos un compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención y al menos uno o más principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de las siguientes enfermedades:

- enfermedades, afecciones y trastornos genitourinarios, gastrointestinales, respiratorios y relacionados con el dolor;
- enfermedades ginecológicas que incluyen dismenorrea (dismenorrea primaria y secundaria), dispareunia, endometriosis, y adeomiosis; dolor asociado con la endometriosis; síntomas asociados con la endometriosis, donde dichos síntomas son en particular dismenorrea, dispareunia, disuria o disquecia; proliferación asociada con endometriosis; hipersensibilidad pélvica; dolor y malestar asociados con fibroide uterino;
- estados patológicos del tracto urinario asociados con obstrucción de la salida de la vejiga; enfermedades de incontinencia urinaria tales como reducida capacidad de la vejiga, aumento de la frecuencia de micción, incontinencia de impulsos, incontinencia por estrés, o hiper-reactividad de la vejiga; hipertrofia prostática benigna; hiperplasia de próstata; prostatitis; hiperreflexia detrusora; vejiga sobrerreactiva y síntomas relacionados con la vejiga sobrerreactiva en los que dichos síntomas son en particular aumento de la frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria o incontinencia de impulsos; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en particular cistitis intersticial; hipersensibilidad idiopática de la vejiga [Ford 2014, purines 2014, abstract book p15];

- síndromes de dolor (incluyendo dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático), preferentemente dolor inflamatorio, dolor quirúrgico en la espalda inferior, dolor visceral, dolor dental, periodontitis, dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con enfermedades fibróticas, dolor central, dolor producido por síndrome de ardor en la boca, dolor producido por quemaduras, dolor producido por migraña, cefaleas de manojo, dolor producido por lesión a los nervios, dolor producido por neuritis, neuralgias, dolor producido por intoxicación, dolor producido por lesión isquémica, dolor producido por cistitis intersticial, dolor por cáncer, dolor producido por infecciones virales, parasitarias o bacteriales, dolor producido por lesión traumática de los nervios, dolor producido por lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), dolor producido por neuralgia del trigémino, dolor asociado con neuropatía de fibras pequeñas, dolor asociado con neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor crónico de la espalda inferior, dolor de cuello dolor de miembros fantasma, síndrome de dolor pélvico, dolor pélvico crónico, dolor por neuroma, síndrome de dolor regional complejo, dolor asociado con distención gastrointestinal, dolor artrítico crónico y neuralgias relacionadas, y dolor asociado con cáncer, dolor resistente a la morfina, dolor asociado con quimioterapia, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH; y dolor asociado con enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, síndromes funcionales del intestino (tales como síndrome de intestino irritable) y artritis (tal como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante);
- Epilepsia, convulsiones parciales y generalizadas;
- Trastornos respiratorios incluyendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [Ford 2013, European Respiratory Society Annual Congress 2013], asma [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], broncoespasmo, fibrosis pulmonar, tos aguda, tos crónica incluyendo tos crónica idiopática y tos crónica refractiva;
- Trastornos gastrointestinales que incluyen síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), cólicos biliares y otros trastornos biliares, cólico renal, IBS dominante con diarrea, reflujo gastroesofágico, distensión gastrointestinal, enfermedad de Crohn y lo similar;

- trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, Esclerosis múltiple, Enfermedad de Parkinson, Isquemia cerebral y lesión cerebral traumática;
- infarto de miocardio, trastornos de los lípidos;
- enfermedades o trastornos relacionados con el dolor seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (tales como síndrome de intestino irritable), gota, artritis (tales como osteoartritis [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de ardor en la boca, acidez, migraña o cefaleas de manojo, lesión nerviosa, lesión nerviosa traumática, lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgias, intoxicación, lesión intersticial, cáncer, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, prurito; deterioro en la cicatrización de heridas y enfermedad del esqueleto como degeneración de las articulaciones.

Particularmente, la presente invención cubre una combinación farmacéutica que comprende:

- uno o más principios activos, en particular compuestos de la fórmula general (I) como se define más arriba, y
- uno o más principios activos adicionales para el tratamiento o la profilaxis de las siguientes enfermedades:
    - enfermedades, afecciones y trastornos genitourinarios, gastrointestinales, respiratorios y relacionados con el dolor;
    - enfermedades ginecológicas que incluyen dismenorrea (dismenorrea primaria y secundaria), dispareunia, endometriosis, y adeomiosis; dolor asociado con la endometriosis; síntomas asociados con la endometriosis, donde dichos síntomas son en particular dismenorrea, dispareunia, disuria o disquecia;

proliferación asociada con endometriosis; hipersensibilidad pélvica; dolor y malestar asociados con fibroide uterino;

- estados patológicos del tracto urinario asociados con obstrucción de la salida de la vejiga; enfermedades de incontinencia urinaria tales como reducida capacidad de la vejiga, aumento de la frecuencia de micción, incontinencia de impulsos, incontinencia por estrés, o hiper-reactividad de la vejiga; hipertrofia prostática benigna; hiperplasia de próstata; prostatitis; hiperreflexia detrusora; vejiga sobrerreactiva y síntomas relacionados con la vejiga sobrerreactiva en los que dichos síntomas son en particular aumento de la frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria o incontinencia de impulsos; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en particular cistitis intersticial; hipersensibilidad idiopática de la vejiga [Ford 2014, purines 2014, abstract book p15];
- síndromes de dolor (incluyendo dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático), preferentemente dolor inflamatorio, dolor quirúrgico en la espalda inferior, dolor visceral, dolor dental, periodontitis, dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con enfermedades fibróticas, dolor central, dolor producido por síndrome de ardor en la boca, dolor producido por quemaduras, dolor producido por migraña, cefaleas de manojo, dolor producido por lesión a los nervios, dolor producido por neuritis, neuralgias, dolor producido por intoxicación, dolor producido por lesión isquémica, dolor producido por cistitis intersticial, dolor por cáncer, dolor producido por infecciones virales, parasitarias o bacteriales, dolor producido por lesión traumática de los nervios, dolor producido por lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), dolor producido por neuralgia del trigémino, dolor asociado con neuropatía de fibras pequeñas, dolor asociado con neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor crónico de la espalda inferior, dolor de cuello dolor de miembros fantasma, síndrome de dolor pélvico, dolor pélvico crónico, dolor por neuroma,

síndrome de dolor regional complejo, dolor asociado con distención gastrointestinal, dolor artrítico crónico y neuralgias relacionadas, y dolor asociado con cáncer, dolor resistente a la morfina, dolor asociado con quimioterapia, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH; y dolor asociado con enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, síndromes funcionales del intestino (tales como síndrome de intestino irritable) y artritis (tal como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante);

- Epilepsia, convulsiones parciales y generalizadas;
- Trastornos respiratorios incluyendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [Ford 2013, European Respiratory Society Annual Congress 2013], asma [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], broncoespasmo, fibrosis pulmonar, tos aguda, tos crónica incluyendo tos crónica idiopática y tos crónica refractiva;
- Trastornos gastrointestinales que incluyen síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), cólicos biliares y otros trastornos biliares, cólico renal, IBS dominante con diarrea, reflujo gastroesofágico, distensión gastrointestinal, enfermedad de Crohn y lo similar;
- trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, Esclerosis múltiple, Enfermedad de Parkinson, Isquemia cerebral y lesión cerebral traumática;
- infarto de miocardio, trastornos de los lípidos;
- enfermedades o trastornos relacionados con el dolor seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (tales como síndrome de intestino irritable), gota, artritis (tales como osteoartritis [Ford 2014, 8th Pain&Migraine Therapeutics Summit], artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de ardor en la boca, acidez, migraña o cefaleas de manojo, lesión nerviosa, lesión nerviosa traumática,

lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgias, intoxicación, lesión intersticial, cáncer, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, prurito; deterioro en la cicatrización de heridas y enfermedad del esqueleto como degeneración de las articulaciones.

El término "combinación" en la presente invención se usa, según resulta conocido para las personas con experiencia en el arte, como posible para que dicha combinación sea una combinación fija, una combinación no fija o un kit de partes.

Una "combinación fija" en la presente invención se usa, como resulta conocido para las personas con experiencia en el arte, y se define como una combinación en la cual, por ejemplo, un primer principio activo, tal como uno o más compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención, y un principio activo adicional se encuentran presentes juntos en una forma farmacéutica unitaria o en una entidad individual. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica donde un primer principio activo y un principio activo adicional están presentes en una mezcla para administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica donde un primer principio activo y un principio activo adicional están presentes en una unidad sin estar en una mezcla.

Una combinación no fija, o un "kit de partes" en la presente invención se usa como resulta conocido para las personas con experiencia en el arte, y se define como una combinación en la cual un primer principio activo y un principio activo adicional están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o un kit de partes es una combinación en la cual el primer principio activo y el principio activo adicional se encuentran presentes en forma separada. Es posible que los componentes de la combinación no fija o el kit de partes se administren por separado, en forma secuencial, simultánea, consecutiva o escalonada cronológicamente.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como agente farmacéutico único o en combinación con uno o más principios farmacéuticamente activos distintos donde la combinación no produce efectos adversos inaceptables. La presente invención también abarca dichas combinaciones farmacéuticas. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes para la indicación conocida.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como agente farmacéutico único o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos distintos donde la combinación no produce efectos adversos inaceptables. La presente invención se refiere a dichas combinaciones.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes terapéuticos hormonales.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como medicación concomitante con Moduladores Selectivos del Receptor de Progesterona (SPRM, por sus siglas en inglés) o anticonceptivos hormonales. Los SPRM y los anticonceptivos hormonales pueden administrarse por vía oral, subcutánea, transdérmica, intrauterina o intravaginal, por ejemplo como Anticonceptivos Orales Combinados (COC por sus siglas en inglés), o Píldoras con Solo Progestina (POP) o dispositivos que contienen hormonas como implantes, parches o anillos transvaginales.

Los COC incluyen pero sin limitación píldoras para el control de la natalidad o un método para control de natalidad que incluye una combinación de un estrógeno (estradiol) y un progestógeno (progestina). La parte estrogénica está en la mayoría de los COC con etinil estradiol. Algunos COC contienen estadiol o valerato de estradiol.

Dichos COC contienen las progestinas noretinodrel, noretindrona, acetato de noretindrona, acetato de tinodiol, norgestrel, levonorgestrel, norgestimate, desogestrel, gestodeno, drospirenona, dienogest, o acetato de nomegestrol.

Las píldoras para control de la natalidad incluyen, por ejemplo, pero sin limitación Yasmin, Yaz, ambas contienen etinil estradiol y drospirenona; Microgynon o Miranova que contienen levonorgestrel y etinil estradiol; Marvelon que contiene

etinil estradiol y desogestrel; Valette que contiene etinil estradiol y dienogest; Belara y Enriqa que contiene etinil estradiol y clormadinonacetato; Qlaira que contiene valerato de estradiol y dienogest como principios activos; y Zoely que contiene estradiol y normegestrol.

Las POP son píldoras anticonceptivas que contienen solamente progestógenos sintéticos (progestinas) y no contienen estrógeno. Se las conoce coloquialmente como mini píldoras.

Las POP incluyen pero sin limitación Cerazette que contiene desogestrel; Microlut que contiene levonorgestrel y Micronor que contiene noretindrona.

Otras formas que solo contienen progestógeno son los dispositivos intrauterinos (DIU), por ejemplo Mirena que contiene levonorgestrel o inyectables, por ejemplo Depo-Provera que contiene acetato de medroxiprogesterona, o implantes, por ejemplo Implanon que contiene etonogestrel.

Otros dispositivos que contienen hormonas con efecto anticonceptivo que son adecuados para una combinación con los compuestos de la presente invención son los anillos vaginales como Nuvaring que contienen etinil estradiol y etonogestrel o sistemas transdérmicos como un parche anticonceptivo, por ejemplo Ortho-Evra o Apleek (Lisvy) que contiene etinil estradiol o gestodeno.

Una forma de realización preferida de la presente invención es la administración de un compuesto de la fórmula general (I) en combinación con un COC o una POP u otra forma que solo contiene progestina así como anillos vaginales o parches anticonceptivos como se menciona más arriba.

Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes terapéuticos o principios activos que ya están aprobados o aún están en desarrollo para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que están relacionadas con o mediadas por el receptor de P2X3.

Para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades del tracto urinario, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o

como medicación concomitante con cualquier sustancia que pueda aplicarse como agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

Estados patológicos del tracto urinario asociados con obstrucción de la salida de la vejiga; enfermedades de incontinencia urinaria tales como reducida capacidad de la vejiga, aumento de la frecuencia de micción, incontinencia de impulsos, incontinencia por estrés, o hiper-reactividad de la vejiga; hipertrofia prostática benigna; hiperplasia de próstata; prostatitis; hiperreflexia detrusora; vejiga sobrerreactiva y síntomas relacionados con la vejiga sobrerreactiva en los que dichos síntomas son en particular aumento de la frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria o incontinencia de impulsos; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en particular cistitis intersticial; hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

Para el tratamiento y/o la profilaxis de vejiga superactiva y síntomas relacionados con la vejiga superactiva, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como medicación concomitante, independientemente o de manera adicional al tratamiento de comportamiento como dieta, estilo de vida o entrenamiento de la vejiga, con anticolinérgicos como oxibutinina, tolterodina, propiverina, solifenacina, darifenacina, trospio, fesoterdina; agonistas de ß-3 como mirabegron; neurotoxinas como onabutolinumtoxina A; o antidepresivos como imipramina, duloxetina.

Para el tratamiento y/o la profilaxis de la cistitis intersticial, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como medicación concomitante, independientemente o de manera adicional al tratamiento de comportamiento como dieta, estilo de vida o entrenamiento de la vejiga, con pentosanos como elmiron; AINE (Antiinflamatorios no esteroides), ya sea AINE no selectivos como ibuprofeno, diclofenac, aspirina, naproxeno, cetoprofeno, indometacina; así como AINE selectivos de Cox-2 como Parecoxib, Etoricoxib, Celecoxib; antidepresivos como amitriptilina, imipramina; o antihistaminas como loratadina.

Para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades ginecológicas, los

compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como medicación concomitante con cualquier sustancia que pueda aplicarse como agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

dismenorrea, incluyendo dismenorrea primaria y secundaria; dispareunia; endometriosis; dolor asociado con la endometriosis; síntomas asociados con la endometriosis, donde dichos síntomas son en particular dismenorrea, dispareunia, disuria o disquezia.

Para el tratamiento y/o la profilaxis de la dismenorrea, incluyendo dismenorrea primaria y secundaria; dispareunia; endometriosis y dolor asociado con la endometriosis, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como medicación concomitante con medicamentos para el dolor, en particular AINE como ibuprofeno, diclofenac, aspirina, naproxeno, cetoprofeno, indometacina; así como AINE selectivos de Cox-2 como Parecoxib, Etoricoxib, Celecoxib; o en combinación con el tratamiento de inhibición de la ovulación, en particular COC como se mencionó más arriba o parches anticonceptivos como Ortho-Evra o Apleek (Lisvy); o con progestógenos como dienogest (Visanne); o con análogos de GnRH, en particular agonistas y antagonistas de GnRH, por ejemplo leuprorelina, nafarelina, goserelina, cetrorelix, abarelix, ganirelix, degarelix; o con andrógenos: danazol.

Para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que están asociadas con dolor o síndromes de dolor, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como medicación concomitante con cualquier sustancia que pueda aplicarse como agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

enfermedades o trastornos relacionados con el dolor como hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (tales como síndrome de intestino irritable), y artritis (tales como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de ardor en la boca, acidez, migraña o cefalea de manojo, lesión nerviosa, lesión nerviosa traumática, lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgia, intoxicación, lesión intersticial, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética,

artritis crónica y neuralgias relacionadas, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH.

Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con otros agentes farmacológicos y compuestos que tienen como finalidad tratar enfermedades inflamatorias, dolor inflamatorio o enfermedades de dolor general.

Además de los medicamentos conocidos que ya están aprobados o se encuentran en el mercado, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con inhibidores de PTGES (prostaglandina E sintasa), con inhibidores de IRAK4 (cinasa 4 asociada con el receptor de interleucina-1) y con antagonistas del receptor prostanoide EP4 (receptor de prostaglandina E2).

En particular, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con agentes farmacológicos para endometriosis, destinados a tratar enfermedades inflamatorias, dolor inflamatorio o enfermedades de dolor general y/o interferir con la proliferación endometriótica y los síntomas asociados con endometriosis, es decir, con inhibidores de Aldo-ceto-reductasa 1C3 (AKR1C3) y con anticuerpos de bloqueo funcional del receptor de prolactina.

Para el tratamiento y/o la profilaxis de la tos crónica y síntomas relacionados con la tos crónica, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como medicación concomitante con supresores de la tos como dextrometorfano, benzonatato, codeína o hidrocodona; con agentes de inhalación para tratar la bronquitis eosinofílicas, EPOC o asma como budesonida, beclometasona, fluticasona, teofilina, bromuro de ipratropio, montelukast o salbutamol; con fármacos como inhibidores de la bomba de protones que se usan para tratar el reflujo ácido, por ejemplo omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, ranitidina, famotidina, cimetidina; y agentes de promotilidad tales como metoclopramida; con glucocorticoides tópicos como fluticasona o mometasona o triamcinolona; o con antihistamínicos orales como loratadina, fexofenadina o cetirizina.

Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con otros agentes farmacológicos y compuestos que tienen como finalidad el tratamiento, la prevención o el manejo del cáncer.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con 131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, ado-trastuzumab emtansina, afatinib, aflibercept, aldesleucina, alemtuzumab, ácido alendrónico, alitretinoin, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, aminolevulinato de hexilo, amrubicina, amsacrina, anastrozol, ancestim, anetole ditioletiona, angiotensina II, antitrombina III, aprepitant, arcitumomab, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecan, bendamustina, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelin, bosutinib, brentuximab vedotin, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, capromab, carboplatino, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, ceritinib, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cidofovir, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, copanlisib, crisantaspasa, crizotinib, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoyetina alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileucin-diftitox, denosumab, depreotide, deslorelin, dexrazoxano, cloruro de dibrospidio, dianhidrogalactitol, diclofenac, docetaxel, dolasetron, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + oestrona, dronabinol, eltrombopag, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatin, enocitabina, enzalutamida, epirubicina, epitiostanol, epoetin-alfa, epoetin-beta, epoetin-zeta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustina, etoposida, everolimus, exemestano, fadrozol, fentanilo, filgrastim, fluoximesterona, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, ácido folínico, formestano, fosaprepitant, fotemustina, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, ácido gadotérico de meglumina, gadoversetamida, ácido gadoxético, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, Glucarpidasa, glutoxim, GM-CSF, goserelina, granisetron, factor estimulante de colonias de granulocitos, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxicarbamida, semillas de I-125, lansoprazol, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfan, indisetron, ácidoincadrónico, ingenol

mebutato, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, iobitridol, iobenguano (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecan, Itraconazol, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, Iasocolina, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, levonorgestrel, levotiroxina de sodio, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalan, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metadona, metotrexato, metoxsalen, metilaminolevulinato, metilprednisolona, metiltestosterona, metirosina, mifamurtida, miltefosina, miriplatin, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, nabilona, nabiximoles, nafarelin, naloxona + pentazocina, naltrexona, nartograstim, nedaplatino, nelarabina, ácido neridrónico, netupitant/palonosetron, nivolumabpentetreotida, nilotinib, nilutamida, nimorazol, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, nivolumab, obinutuzumab, octreotida, ofatumumab, omacetaxina mepesuccinato, omeprazol, ondansetron, oprelvekin, orgotein, orilotimod, osimertinib, oxaliplatino, oxicodona, oximetolona, ozogamicina, terapia génica con p53, paclitaxel, palifermin, paladio-103 seed, palonosetron, ácido pamidrónico, panitumumab, pantoprazol, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoyetina beta (metoxi PEG-epoyetina beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, Perflubutano, perfosfamida, Pertuzumab, picibanil, pilocarpina, pirarubicina, pixantrona, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polivinilpirrolidona + hialuronato de sodio, polisacárido-K, pomalidomida, ponatinib, porfímero de sodio, pralatrexato, prednimustina, prednisona, procarbazina, procodazol, propranolol, quinagolida, rabeprazol, racotumomab, cloruro de radio-223, radotinib, raloxifeno, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustina, rasburicasa, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, renio-186 etidronato, rituximab, romidepsina, romiplostim, romurtida, roniciclib, samario (153Sm) lexidronam, sargramostim, satumomab, secretina, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol de sodio, sorafenib, estanozolol, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tapentadol, tasonermina, teceleucina, technetio (99mTc) nofetumomab merpentan, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotida, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimo, teniposida, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasin, tirotropina alfa, tioguanina, tocilizumab, topotecan, toremifeno,

tositumomab, trabectedin, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansina, treosulfan, tretinoina, trifluridina + tipiracilo, trilostano, triptorelina, trametinib, trofosfamida, trombopoyetina, triptofano, ubenimex, valatinib, valrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zinostatina stimalámero, ácido zoledrónico, zorubicina.

De manera adicional, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con principios activos, que son conocidos para el tratamiento de dolor relacionado con el cáncer y dolor crónico. Dichas combinaciones incluyen pero sin limitación AINE (indistintamente AINE no selectivos como ibuprofeno, diclofenac, aspirina, naproxeno, cetoprofeno e indometacina; y AINE selectivos de Cox-2 como Parecoxib, Etoricoxib y Celecoxib), opioides paso II como fosfato de codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, Tramadol), opioides de paso III como morfina fentanilo, buprenorfina, oximorfona, oxicodona e hidromorfona; y otras medicaciones usadas para el tratamiento del dolor producido por cáncer como los esteroides como Dexametasona y metilprednisolona; bisfosfonatos como Etidronato, Clodronato, Alendronato, Risedronato, y Zoledronato; antidepresivos tricíclicos como Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Imipramin y Doxepina; antiarrítmicos clase I como mexiletina y lidocaína; anticonvulsivantes como carbamazepina, Gabapentina, oxcarbazepina, fenotoína, pregabalina, topiramato, alprazolam, diazepam, flurazepam, pentobarbital y fenobarbital.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Los nombres químicos se generaron usando el software ACD/Name de ACD/Labs. En algunos casos se usaron los nombres generalmente aceptados de reactivos disponibles en el mercado en lugar de los nombres generados por ACD/Name.

La siguiente tabla enumera abreviaturas usadas en este párrafo y en la sección Ejemplos en tanto no se expliquen dentro del cuerpo del texto. Otras abreviaturas tienen sus significados habituales en sí mismos para la persona capacitada.

Abreviatura	**Significado**
BrettPhos-G3	Metansulfonato de [(2-di-ciclohexilfosfin-3,6-dimetoxi-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II)
Cs_2CO_3	Carbonato de cesio
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno
h	hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilen]-N-metilmetanaminio
HBr	Bromuro de hidrógeno
HCl	Ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
K_2CO_3	Carbonato de potasio
KOtBu	2-metilpropan-2-olato de potasio
KI	Yoduro de potasio
l	Litro

LC-MS	cromatografía líquida – espectrometría de masa
LC-MS	cromatografía líquida – espectrometría de masa
LiCl	Cloruro de litio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
LiOH	Hidróxido de litio
M	Molar
$MgSO_4$	Sulfato de magnesio
min	Minuto(s)
µl	Microlitro
ml	Mililitro
N	Normal
$NaBH_4$	Tetrahidroborato de sodio
$NaBH(OAc)_3$	Triacetoxiborohidruro de sodio
Na_2CO_3	Carbonato de sodio
nd	No determinado
NaH	Hidruro de sodio
$NaHCO_3$	Bicarbonato de sodio
NaCl	Cloruro de sodio
NaI	Yoduro de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio

Na_2SO_4	Sulfato de sodio
NH_3	Amoníaco
NH_4Cl	Cloruro de amonio
NH_4HCO_3	Hidrógenocarbonato de amonio
RNM	espectroscopía por resonancia nuclear magnética
$PdCl_2(PPh_3)_2$	Dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0)
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
$Pd(OAc)_2$	Acetato de paladio (II)
PPh_3	Trifenilfosfina
$t\text{-}Bu_3Ph{\cdot}HBF_4$	Tetrafluoroborato de tri-*ter*-butilfosfonio
ppm	partes por millón
rt	Temperatura ambiente
R_t	Tiempo de retención
sat.	Saturado
T_3P	Anhídrido propilfosfónico
tBu-BrettPhos	2-(Di-ter-butilfosfin)-2′,4′,6′-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1′-bifenilo

Otras abreviaturas tienen sus significados habituales en sí mismos para la persona capacitada.

Los varios aspectos de la invención descritos en esta solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos que no pretenden limitar la invención bajo ningún concepto.

Los experimentos de análisis de ejemplo descritos en este documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no está limitada a los ejemplos dados.

SECCIÓN EXPERIMENTAL - PARTE GENERAL

Todos los reactivos, para los cuales la síntesis no se describe en la parte experimental, se encuentran disponibles en el mercado, o son compuestos conocidos o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por una persona con experiencia en el arte.

Los compuestos y los intermediarios producidos de acuerdo con los métodos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de los compuestos orgánicos es muy conocida para la persona con experiencia en el arte y puede haber varios modos de purificación del mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria purificación. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden eliminarse por agitación con el uso de un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cromatografía, particularmente cromatografía en columna flash, mediante la utilización, por ejemplo, de cartuchos de gel de sílice previamente empaquetados, p. ej., Cartuchos de Biotage SNAP KP-Sil® o KP-NH® en combinación con un sistema auto-purificador de Biotage (SP4® o Isolera Four®) y eluyentes tales como los gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa con el uso de, por ejemplo, el auto-purificador Waters equipado con un detector de disposición de diodos y/o espectrómetro de masa por ionización por electroaspersión en línea en combinación con una columna de fase inversa previamente empaquetada adecuada y eluyentes tales como los gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso.

En algunos casos, los métodos de purificación como los que se describe más arriba pueden proporcionar esos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad lo suficientemente alcalina o ácida en forma de sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que es lo suficientemente alcalino, un trifluoroacetato o sal de formiato, por ejemplo, o en el caso de un compuesto de la presente invención que sea lo suficientemente ácido, una sal de amonio, por ejemplo. Una sal de este tipo puede indistintamente transformarse en su base libre o su forma de ácido libre, respectivamente, mediante varios métodos conocidos para la persona con experiencia en el arte, o usarse como sales en posteriores ensayos biológicos. Se debe entender que la forma específica (por ej., la sal, la base libre, etc.) de un compuesto de la presente invención como se aísla y como se describe en este documento no es necesariamente la única forma en la cual dicho compuesto puede aplicarse a un ensayo biológico con el objetivo de cuantificar la actividad biológica específica.

De manera adicional, los intermediarios y los ejemplos de acuerdo con la invención pueden estar presentes como isómeros de rotación, en particular en estudios de RNM. En casos donde la presencia de rotámeros sea claramente visible por RNM, se declara en la sección experimental. Las cifras de pureza se basan generalmente en las integraciones de los picos correspondientes en el cromatograma de LC/MS, pero pueden haberse determinado adicionalmente con la ayuda del espectro de ^{1}H RNM.

En las partidas que contienen solvente o contaminadas, el rendimiento formal puede ser ">100%", en estos casos el rendimiento no se corrige para solvente o pureza.

Las multiplicidades de señales protónicas en los espectros de ^{1}H RNM informados en los párrafos que siguen representan la forma de señal observada en cada caso y no tienen en cuenta ningún fenómeno de señal de orden superior. En general, la derivación química indicada se refiere al centro de la señal en cuestión. En el caso de multipletes amplios, se da un intervalo. Las señales oscurecidas por solvente o agua indistintamente se asignaron tentativamente o no se han enumerado. Las señales ampliadas significativamente - causadas, por ejemplo, por la rápida rotación de las fracciones moleculares o debido a los protones de intercambio - se asignaron del mismo modo tentativamente (referidos

frecuentemente como multiplete amplio o singulete amplio o duplete amplio) o no se enumeraron.

Los datos de ^{1}H-RNM de los intermediarios de síntesis y los ejemplos de trabajo seleccionados se indican en forma de listas de picos de ^{1}H-RNM. Para cada pico de señal se enumeran primero el δ[ppm] =valor en ppm y luego la intensidad de señal en paréntesis. El δ[ppm] = pares de números por valor/intensidad de señal para diferentes picos de señal se enumeran con separación uno de otro mediante comas. La lista de picos para un ejemplo por lo tanto lleva la siguiente forma: δ[ppm] = $_1$ (intensidad$_1$), δ[ppm] = $_2$ (intensidad$_2$), ... , δ[ppm] = $_i$ (intensidad$_i$), ... , δ[ppm] = $_n$ (intensidad$_n$).

La intensidad de las señales agudas se correlaciona con la altura de las señales en un ejemplo impreso de un espectro de RNM en cm y muestra las proporciones reales de las intensidades de señal en comparación con otras señales. En el caso de las señales amplias, varios picos o el medio de la señal y su intensidad relativa pueden mostrarse en comparación con la señal más intensa en el espectro. Las listas de los picos de ^{1}H RNM son similares a las impresiones de ^{1}H RNM convencionales y de este modo usualmente contienen todos los picos enumerados en una interpretación de RNM convencional. Además, al igual que las impresiones de ^{1}H RNM convencionales, pueden mostrar señales de disolventes, señales de estereoisómeros de los compuestos diana que del mismo modo se proporcionan con la invención y/o los picos de las impurezas. Los picos de los estereoisómeros de los compuestos buscados y/o los picos de las impurezas usualmente tienen una intensidad más baja en promedio que los picos de los compuestos buscados (por ejemplo con una pureza de >90%). Dichos estereoisómeros y/o dichas impurezas pueden ser típicos del proceso de preparación particular. Sus picos pueden ayudar, de este modo, a identificar la reproducción de nuestro proceso de preparación con referencia a las "impresiones de productos secundarios". Un experto que calcula los picos de los compuestos buscados mediante métodos conocidos (MestreC, simulación de ACD, o con el uso de valores esperados evaluados empíricamente) puede, si se requiere, aislar los picos de los compuestos buscados opcionalmente con el uso de filtros de intensidad adicionales. Este aislamiento sería similar a la recolección de picos en cuestión en la interpretación de ^{1}H-RNM convencional. Una descripción detallada

de los datos de RNM en la forma de listas de picos se pueden encontrar en la publicación “Citation of RNM Peaklist Data within Patent Applications” (véase Base de Datos de Divulgación para Investigación Número 605005, 2014, 1 de agosto de 2014 o http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures). En la rutina de recolección de picos descrita en el Número de Base de Datos de la Divulgación de Investigación 605005, el parámetro "MinumumHeight" (Altura mínima) puede fijarse entre 1% y 4%. Dependiendo del tipo de estructura química y/o dependiendo de la concentración del compuesto que se analizará, puede ser aconsejable ajustar los parámetros "MinimunHeight" a valores de < 1%.

Métodos analíticos por LC-MS:

Método A: Instrumento Agilent G1312A con detector Waters PDA y espectrómetro de masa ZQ o detector Shimadzu LC-MS - LC 20-AB - LC-MS 2010 MS; Columna: Supelco Ascentis Express 2,1 x 30mm, 2,7µm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,1% en volumen de ácido fórmico; gradiente: 0-1,5 min 5-100% B, 1,5-1,6 min 100% B; flujo 1,0 ml/min; temperatura: 40°C; barrido PDA: 210-420 nm.

Método B: Instrumento Agilent G1312A con detector Waters PDA y espectrómetro de masa Qtof-micro o Agilent G1312A con detector Waters PDA y espectrómetro de masa ZQ o detector Shimadzu LC-MS - LC 20-AB - LC-MS 2010 MS; Columna: Waters Atlantis dC18 2,1 x 50mm, 3µm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,1% en volumen de ácido fórmico; gradiente: 0-2,5 min 5-100% B, 2,5-2,7 min 100% B; flujo 1,0 ml/min; temperatura: 40°C; barrido PDA: 210-420 nm.

Método C: Instrumento Agilent G1312A con detector Waters PDA y espectrómetro de masa ZQ; Columna: Phenomenex Gemini-NX C18 2,0 x 50mm, 3µm; eluyente A: Hidrógenocarbonato de amonio 2 mM (tamponado hasta un pH 10), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,8 min 1-100% B, 1,8-2,1 min 100% B; flujo 1,0 ml/min; temperatura: 40°C; barrido PDA: 210-420 nm.

Método D: Instrumento Agilent G1312A con detector Waters PDA y espectrómetro de masa Qtof-micro o detector Shimadzu LC-MS - LC 20-AB - LC-MS 2010 MS; Columna: Waters Atlantis dC18 2,1 x 100mm, 3µm; eluyente A: agua + 0,1% en

volumen de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,1% en volumen de ácido fórmico; gradiente: 0-5,0 min 5-100% B, 5,0-5,4 min 100% B; flujo 0,6 ml/min; temperatura: 40°C; barrido PDA: 210-420 nm.

Método E: Instrumento Agilent G1312A con detector Waters PDA y espectrómetro de masa ZQ; Columna: Phenomenex Gemini-NX C18 2,0 x 100mm, 3 µm; eluyente A: Hidrógenocarbonato de amonio 2 mM (tamponado hasta un pH 10), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-5,5 min 5-100% B, 5,5-5,9 min 100% B; flujo 0,5 ml/min; temperatura: 40°C; barrido PDA: 210-420 nm.

Método F: Instrumento Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; columna: Phenomenex Kinetix-XB C18 2,1 x 100mm, 1,7µm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,1% en volumen de ácido fórmico; gradiente: 0-5,3 min 5-100% B, 5,3-5,8 min 100% B; flujo 0,6 ml/min; temperatura: 40°C; barrido PDA: 210-420 nm.

Método G: Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1mm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 C; barrido DAD: 210-400 nm.

Método H: Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1mm; eluyente A: agua + 0,2% en volumen de amoníaco acuoso (32%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 C; barrido DAD: 210-400 nm.

Método I: Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1mm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 C; barrido DAD: 210-400 nm.

Método J: Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1mm; eluyente A: agua + 0,2% en volumen de amoníaco acuoso (32%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 C; barrido DAD: 210-400 nm.

Método K: Instrumento: SHIMADZU LC-MS - UFLC 20-AD - Detector LC-MS 2020 MS; Columna: Ascentis Express C18 2,7 µm, 50x3,0 mm; eluyente A: agua + 0,05% en volumen de ácido trifluoroacético, eluyente B: acetonitrilo + 0,05% en

volumen de ácido trifluoroacético; gradiente: asignado para cada compuesto; flujo 1,5 ml/min; temperatura: 40°C; barrido PDA: 190 - 400 nm.

Método L: Instrumento: SHIMADZU LC-MS - UFLC 20-AD - Detector LC-MS 2020 MS; Columna: Ascentis Express C18 2,7 µm, 50x3,0 mm; eluyente A: agua + 0,05% en volumen de hidrógenocarbonato de amonio, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: asignado para cada compuesto; flujo 1,5 ml/min; temperatura: 40°C; barrido PDA: 190 - 400 nm.

Método M: Instrumento: SHIMADZU LC-MS - UFLC 20-AD - Detector LC-MS 2020 MS; Columna: CORTECS C18 2,7 µm, 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,05% en volumen de ácido trifluoroacético (99%), eluyente B: acetonitrilo + 0,05% en volumen de ácido trifluoroacético; gradiente: asignado para cada compuesto; flujo 1,5 ml/min; temperatura: 40°C; barrido PDA: 190 - 400 nm.

Método N: Instrumento: SHIMADZU LC-MS - UFLC 20-AD - Detector LC-MS 2020 MS; Columna: Kinetex EVO C18 2,6 µm, 50x3,0 mm; eluyente A: agua + 0,05% en volumen de hidrógenocarbonato de amonio, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: asignado para cada compuesto; flujo 1,5 ml/min; temperatura: 40°C; barrido PDA: 190 - 400 nm.

Método O: Instrumento: SHIMADZU LC-MS - UFLC 20-AD - Detector LC-MS 2020 MS; Columna: Kinetex XB-C18 2,6 µm, 50x3,0 mm; eluyente A: agua + 0,05% en volumen de ácido trifluoroacético (99%), eluyente B: acetonitrilo + 0,05% en volumen de ácido trifluoroacético; gradiente: asignado para cada compuesto; flujo 1,5 ml/min; temperatura: 45°C; barrido PDA: 190 - 400 nm.

Método P: Instrumento: Waters Acquity con detector de PDA y espectrómetro de masa ZQ; columna: Acquity BEH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm; solvente A: Agua + 0,1% de ácido fórmico; Solvente B: acetonitrilo; gradiente: 99% A a 1% A (1,6 min) a 1% A (0,4 min); flujo: 0,8 ml/min; temperatura: 60°C; volumen de inyección: 1,0 µl (0,1 mg-1 mg/ml de concentración de muestra); Detección: Región de barrido de PDA 210-400 nm – más longitud de onda fija 254 nm; MS ESI (+), Región de barrido 170-800 m/z.

Método Q: Instrumento: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - Detector LCMS 2020 MS; Columna: Cortecs C18 2,7 µm, 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,09% en volumen de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,1% en volumen de ácido

fórmico; gradiente: asignado para cada compuesto; flujo 1,5 ml/min; temperatura: 40°C; barrido PDA: 190 - 400 nm.

Método R: Instrumento: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - Detector LCMS 2020 MS; Columna: Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm; eluyente A: agua + 0,05% en volumen de ácido trifluoroacético, eluyente B: acetonitrilo + 0,05% en volumen de ácido trifluoroacético; gradiente: asignado para cada compuesto; flujo 1,5 ml/min; temperatura: 40°C; barrido PDA: 190 - 400 nm.

Método S: Instrumento: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - Detector LCMS 2020 MS; Columna: Atlantis T3 2,7 µm, 100x4,6 mm; eluyente A: agua + 0,05% en volumen de ácido trifluoroacético (99%), eluyente B: acetonitrilo + 0,05% en volumen de ácido trifluoroacético; gradiente: asignado para cada compuesto; flujo 1,5 ml/min; temperatura: 35°C; barrido PDA: 190 - 400 nm.

Método T: Instrumento: SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - Detector LCMS 2020 MS; Columna: Kinetex EVO C18 2,6 µm, 50x3,0 mm; eluyente A: agua + 0,03% en volumen de hidróxido de amonio, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: asignado para cada compuesto; flujo 1,5 ml/min; temperatura: 40°C; barrido PDA: 190 - 400 nm.

Métodos de purificación:

Sistema de cromatografía Biotage Isolera™ (http://www.biotage.com/product-area/flash-purification) usando sílice preempacado y cartuchos de sílice modificado preemplacados.

HPLC preparativa, Método A: Instrumento: bomba: Gilson 331 & 332; auto inyector: Gilsom GX281; detector UV: Gilson 159; recolector: Gilson GX281 o bomba: Gilson 333 & 334; auto inyector: Gilsom GX281; detector UV: Gilson 155; recolector: Gilson GX281; Columna: Waters Xbridge C18 30 x 100mm, 10µm; eluyente A: agua + 0,2% en volumen de hidróxido de amonio, eluyente B: acetonitrilo + 0,2% en volumen de hidróxido de amonio; gradiente: 0-2,5 min 5% B, 2,5-16,05 min 5-95% B, 16,05-18,2 min 95% B; flujo 40 ml/min; volumen de inyección 1500 µl; temperatura: 25°C; barrido UV: 215 nm.

HPLC preparativa, Método B: Instrumento bomba: Gilson 331 & 332; auto inyector: Gilsom GX281; detector UV: Gilson 159; recolector: Gilson GX281; Columna: Waters Sunfire C18 30 x 100mm, 10µm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,1% en volumen de ácido fórmico; gradiente: 0-2,0 min 5% B, 2,0-2,5 min 5-10% B, 2,5-14,5 min 10-100% B, 14,5-15,5 min 100% B; flujo 40 ml/min; volumen de inyección 1500 µl; temperatura: 25°C; barrido UV: 215 nm.

HPLC preparativa, Método C: Instrumento: Waters Autopurificacion MS SingleQuad; Columna: Waters XBrigde C18 5 µm 100x30mm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-5,5 min 5-100% B; flujo 70 ml/min; temperatura: 25°C; barrido DAD: 210-400 nm.

HPLC preparativa, Método D: Instrumento: Waters Autopurificacion MS SingleQuad; Columna: Waters XBrigde C18 5 µm 100x30mm; eluyente A: agua + 0,2% en volumen de amoníaco acuoso (32%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-5,5 min 5-100% B; flujo 70 ml/min; temperatura: 25°C; barrido DAD: 210-400 nm.

HPLC preparativa, Método E: Instrumento: bomba: Labomatic HD-5000 o HD-3000, cabezal HDK 280, módulo de gradiente de presión baja ND-B1000; válvula de inyección manual: Rheodyne 3725i038; detector: Knauer Azura UVD 2,15; recolector: Labomatic Labocol Vario-4000; columna: Chromatorex RP C-18 10 µm, 125x30mm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen ácido fórmico (99%), eluyente B: acetonitrilo;
gradiente A; 0 - 15 min 1 – 25% B; flujo: 60 ml/min;
gradiente B: 0 - 15 min 10 – 50% B; flujo: 60 ml/min;
gradiente C: 0 - 15 min 15 – 55% B; flujo: 60 ml/min;
gradiente D: 0 - 15 min 30 – 70% B; flujo: 60 ml/min;
gradiente E: 0 - 15 min 40 – 80% B; flujo: 60 ml/min;
gradiente F: 0 - 15 min 65 – 100% B; flujo: 60 ml/min;
temperatura: 25°C; solución máx. 250 mg / 2ml de sulfóxido de dimetilo; inyección: 1 x 2 ml; Detección: UV 254 nm; Software: SCPA PrepCon5.

HPLC preparativa, Método F: Instrumento: bomba: Labomatic HD-5000 o HD-3000, cabezal HDK 280, módulo de gradiente de presión baja ND-B1000; válvula

de inyección manual: Rheodyne 3725i038; detector: Knauer Azura UVD 2,15; recolector: Labomatic Labocol Vario-4000; columna: Chromatorex RP C-18 10 µm, 125x30mm; eluyente A: agua + 0,2% en volumen amoníaco (32%), eluyente B: acetonitrilo;
gradiente A; 0 - 15 min 1 – 25% B; flujo: 60 ml/min;
gradiente B: 0 - 15 min 10 – 50% B; flujo: 60 ml/min;
gradiente C: 0 - 15 min 15 – 55% B; flujo: 60 ml/min;
gradiente D: 0 - 15 min 30 – 70% B; flujo: 60 ml/min;
gradiente E: 0 - 15 min 40 – 80% B; flujo: 60 ml/min;
gradiente F: 0 - 15 min 65 – 100% B; flujo: 60 ml/min;
temperatura: 25°C; solución máx. 250 mg / 2ml de sulfóxido de dimetilo; inyección: 1 x 2 ml; Detección: UV 254 nm; Software: SCPA PrepCon5.

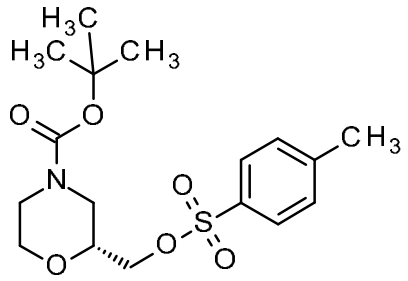
HPLC preparativa, Método G: Instrumento: Sepiatec: Prep SFC100; Columna: Chiralpak IB 5µ 250x30mm; eluyente A: dióxido de carbono, eluyente B: metanol; gradiente: isocrático 25% B; flujo 100 ml/min; temperatura: 40°C; UV: 220 nm; presión posterior: 150 bares.

SECCIÓN EXPERIMENTAL - INTERMEDIARIOS

Los tiempos de reacción indistintamente se especifican de manera explícita en los protocolos de la sección experimental, o las reacciones se ejecutaron hasta la compleción. Las reacciones químicas se monitorearon y su compleción se juzgó usando métodos muy conocidos para la persona con experiencia en la técnica, tales como cromatografía de fase delgada, por ej., sobre placas recubiertas con gel de sílice o por métodos de LC-MS.

Intermediario 01-01

(2R)-2-({[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}metil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo



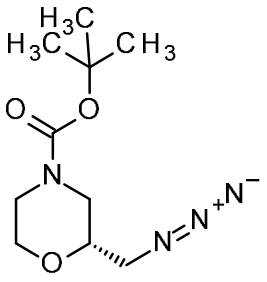
A una mezcla de (2R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo (7,5 g, 34,5 mmol) (Nro. de CAS: 135065-71-3), trietilamina (7,2 ml, 51,8 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (330 mg, 3,5 mmol) en diclorometano (90 ml) se agregó cloruro de 4-toluensulfonilo (9,9 g, 51,8 mmol) a 0°C. Se dejó que la mezcla de reacción alcance la rt y se agitó a esta temperatura durante 21 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se trató con *N,N*-dimetiletan-1,2-diamina (2,3 ml, 20,7 mmol) y luego se lavó sucesivamente con solución 1M acuosa de cloruro de hidrógeno, agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 14,5 g (90% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido marrón pálido.

^{1}H RNM (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 4,08 (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,79 - 3,62 (m, 3H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 3,35 - 3,31 (m, 1H), 2,92 - 2,69 (m, 1H), 2,67 - 2,53 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,23 min, MS (ESIpos): m/z = 272 $[M\text{-Boc+H}]^+$.

<u>Intermediario 01-02</u>

(2R)-2-(Azidometil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo



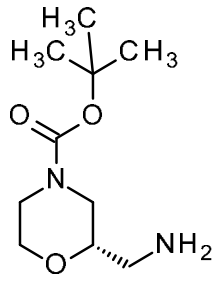
A una solución de (2R)-2-({[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}metil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo (14,5 g, 31,2 mmol) (intermediario 01-01) en *N*,*N*-dimetilformamida (78

ml) se agregó azida de sodio (10,1 g, 156,0 mmol). La mezcla se agitó a 45°C durante 21 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se repartió entre éter dietílico y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir 8,5 g (94% de rendimiento, 84% de pureza) del compuesto del título como un aceite amarillo.

^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 4,00 - 3,78 (m, 3H), 3,65 - 3,53 (m, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 3,05 - 2,88 (m, 1H), 2,82 - 2,64 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

Intermediario 01-03

(2S)-2-(Aminometil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo



A una solución desgasificada de (2R)-2-(azidometil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo (84% de pureza, 8,4 g, 29,3 mmol) (intermediario 01-02) en acetato de etilo (75 ml) se agregó Pd/C (10%, 1,9 g, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante un total de 22 h. Después de este tiempo, la atmósfera de hidrógeno se retiró y el catalizador se retiró por filtración (Celite®) y se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con diclorometano–DMAW90, 1:0 a 0:1). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron al vacío. El agua y el ácido acético se retiraron disolviendo el residuo en acetato de etilo y lavando con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo nuevamente dos veces con diclocometano:isopropanol (8:2), con las fases orgánicas combinadas secadas

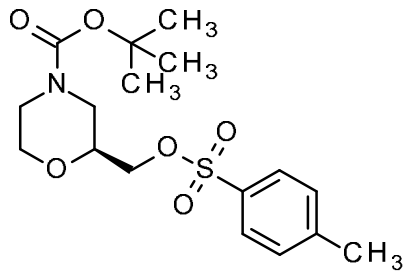
($MgSO_4$), filtradas y concentradas bajo presión reducida para producir 3,2 g (45%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 4,00 - 3,74 (m, 3H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,85 - 2,74 (m, 2H), 2,67 (s, 1H), 1,49 (s, 9H).

LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,60 min, MS (ESIpos): m/z = 217 $[M+H]^+$.

Intermediario 01-04

(2S)-2-({[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}metil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo



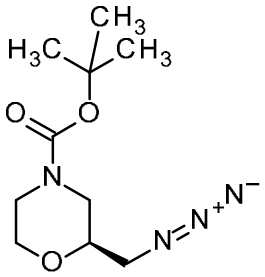
A una mezcla de (2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo (10,0 g, 46,0 mmol) (Nro. de CAS: 135065-76-8), trietilamina (9,6 ml, 69 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (440 mg, 4,6 mmol) en diclorometano (120 ml) se agregó cloruro de 4-metilbencensulfonilo (13,2 g, 69,0 mmol). La reacción se agitó a rt durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se trató con *N,N*-dimetiletan-1,2-diamina (3,0 ml, 27,6 mmol). La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa 1M de cloruro de hidrógeno seguido de agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 18,3 g (99% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo.

^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,45 (s, 9H), 2,45 (s, 3H), 2,56 - 2,75 (m, 1H), 2,77 - 2,97 (m, 1H), 3,46 (td, 1H), 3,52 - 3,67 (m, 1H), 3,72 - 3,92 (m, 3H), 3,93 - 4,10 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,23 min, MS (ESIpos): m/z = 272 $[M-Boc+H]^+$.

Intermediario 01-05

(2S)-2-(azidometil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo



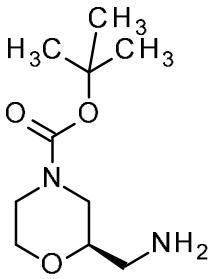
A una solución de (2S)-2-({[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}metil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo (17,4 g, 37,5 mmol) (intermediario 01-04) en *N*,*N*-dimetilformamida (100 ml) se agregó azida de sodio (12,2 g, 187,4 mmol). La mezcla se agitó a 45°C durante 21 h. Se aumentó la temperatura hasta 60°C, y la reacción se agitó durante un adicional de 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la rt y se diluyó con éter dietílico, y se agregó solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título (10,2 g, 90%) como un polvo blanco.

^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 4,01 - 3,73 (m, 3H), 3,65 - 3,44 (m, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 2H), 3,06 - 2,85 (m, 1H), 2,79 - 2,62 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,11 min.

Intermediario 01-06

(2R)-2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo



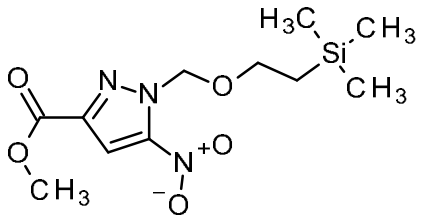
A una solución desgasificada de (2S)-2-(azidometil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo (11,8 g, 48,7 mmol) (intermediario 01-05) en etanol (75 ml) se agregó Pd/C (10%, 1,18 g, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a rt bajo atmósfera de hidrógeno

durante un total de 22 h. La TLC (50% EtOAc en heptano, visualizada con ninhidrina) mostró conversión incompleta, de modo tal que la mezcla se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, se trató nuevamente con Pd/C (10%, 1,18 g, 1,1 mmol) y se agitó bajo hidrógeno durante un adicional de 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio y se concentró bajo presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con diclorometano –amoníaco 2 M en metanol, 1:0 a 22:3) para producir 9,0 g (90% de rendimiento) del compuesto del título como una goma marrón.

^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,45 (s, 9H), 2,54 – 2,70 (m, 1H), 2,69 – 2,79 (m, 2H), 2,82 – 3,01 (m, 1H), 3,34 (tdd, 1H), 3,44 – 3,58 (m, 1H), 3,74 – 3,94 (m, 3H).

Intermediario 01-07

5-nitro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

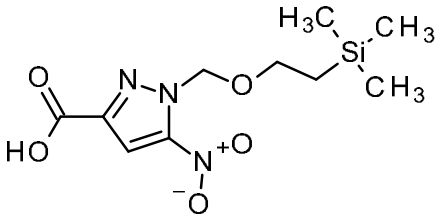


A una solución de metilo 5-nitro-1*H*-pirazol-3-carboxilato (8,0 g, 46,8 mmol) (Nro. de CAS: 181585-93-3) en tetrahidrofurano (200 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 2,85 g, 70,1 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se agregó cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (11,7 g, 70,1 mmol) a la emulsión anterior a 0°C y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras la compleción de la reacción, se agregó agua lentamente a 0°C y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo–acetato de etilo, 2:1) para producir 5,60 g (40% de rendimiento) del producto como aceite incoloro.

LC-MS (Método analítico K, 0-1,2 min 5-100% B, 1,2-1,5 min 100% B): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 272 $[M+H-NO]^+$.

Intermediario 01-08

ácido 5-nitro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-3-carboxílico

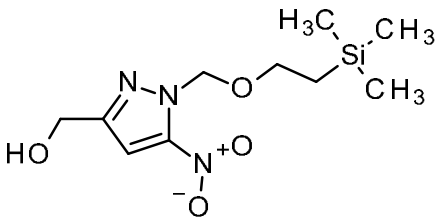


A una solución de 5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo, (8,0 g, 26,5 mmol) (intermediario 01-07) en tetrahidrofurano (70 ml) se agregó una solución de hidróxido de litio (2 M, 66 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la compleción de la reacción, el solvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió nuevamente con agua. El valor de pH de la solución resultante se ajustó hasta 2-3 con ácido clorhídrico diluido (4 M) y el sólido precipitado se recolectó por filtración. La torta del filtro se secó al aire para dar 6,0 g (71% de rendimiento, 90% de pureza) del compuesto del título como un sólido amarillo.

LC-MS (Método analítico M, 0-1,2 min 5-100% B, 1,2-1,7 min 100% B): R_t = 1,12 min; MS (ESIneg): m/z = 286 $[M-H]^+$.

Intermediario 01-09

(5-nitro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-3-il)metanol



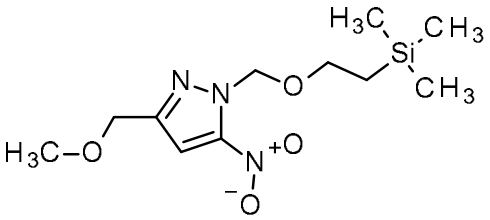
Se disolvió ácido 5-Nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (2 g, 7,0 mmol) (intermediario 01-08) en borano en tetrahidrofurano (1 M, 100 ml) y la mezcla resultante se agitó a rt durante 16 h. Tras la compleción de la reacción,

se agregó metanol (200 ml) a 0°C y el solvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 2: 1) para dar 1,0 g (52% de rendimiento) del compuesto del título como aceite incoloro.

LC-MS (Método analítico K, 0-1,2 min 5-95% B, 1,2-1,7 min 95% B): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 296 $[M+Na]^+$.

Intermediario 01-10

3-(metoximetil)-5-nitro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol

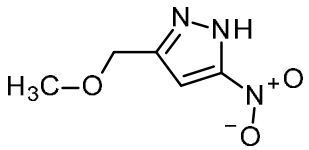


A una solución de (5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-3-il)metanol (1,0 g, 3,7 mmol) (intermediario 01-9) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (219 mg, 5,5 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a 0ºC durante 30 min. Se agregó yodometano (1,0 g, 7,3 mmol) a 0°C y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras la compleción de la reacción, se agregó agua lentamente a 0°C y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo–acetato de etilo, 1:5) para producir 900 mg (85% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo.

LC-MS (Método analítico K, 0-1,2 min 5-95% B, 1,2-1,7 min 95% B): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos): m/z = 310 $[M+Na]^+$.

Intermediario 01-11

3-(metoximetil)-5-nitro-1H-pirazol

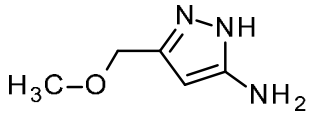


A una solución de 3-(metoximetil)-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol (900 mg, 3,1 mmol) (intermediario 01-10) en diclorometano (16 ml) se agregó ácido trifluoroacético (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras la compleción de la reacción, se agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo–acetato de etilo, 1:5) para producir 400 mg (82% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo.

LC-MS (Método analítico K, 0-1,2 min 5-95% B, 1,2-1,7 min 95% B): R_t = 0,63 min; MS (ESIpos): m/z = 158 $[M+H]^+$.

Intermediario 01-12

3-(metoximetil)-1H-pirazol-5-amina

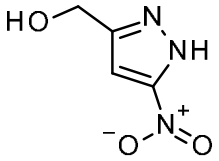


A una solución de 3-(metoximetil)-5-nitro-1*H*-pirazol (400 mg, 2,5 mmol) (intermediario 01-13) en metanol (5 ml) se agregó paladio/carbono (10%, 100 mg) y la mezcla resultante se agitó a rt durante 3 h bajo atmósfera de hidrógeno (aproximadamente 2 atm). Tras la compleción de la reacción, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar 300 mg (93% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo.

LC-MS (Método analítico K, 0-1,2 min 5-100% B, 1,2-1,7 min 100% B): R_t = 0,49 min; MS (ESIpos): m/z = 128 $[M+H]^+$.

Intermediario 01-13

(5-nitro-1H-pirazol-3-il)metanol

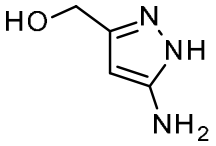


Se agregó ácido 5-Nitro-1*H*-pirazol-3-carboxílico (1,0 g, 6,36 mmol) (Nro. de CAS: 198348-89-9) en borano en tetrahidrofurano (1M, 25 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a rt durante 18 h. Tras la compleción de la reacción, se agregó lentamente metanol a 0ºC y la solución resultante se agitó a reflujo durante 2 h. Después de enfriarse hasta rt, el solvente se retiró al vacío y los residuos se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con diclorometano–metanol, 10:1) para producir 625 mg (69% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (Método analítico L, 0-1,25 min 10-95% B, 1,25-1,75 min 95% B): R_t = 0,49 min; MS (ESIneg): m/z = 142 $[M-H]^-$.

Intermediario 01-14

(5-amino-1H-pirazol-3-il)metanol

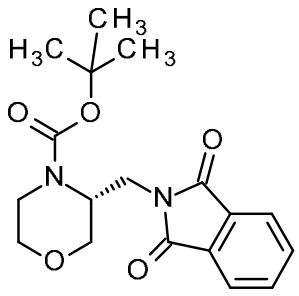


A una solución de (5-nitro-1H-pirazol-3-il)metanol (625 mg, 4,4 mmol) (intermediario 01-13) en metanol (5 ml) se agregó paladio/carbono (10%, 50 mg) y la mezcla resultante se agitó a rt durante 3 h bajo atmósfera de hidrógeno (aproximadamente 2 atm). Tras la compleción de la reacción, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para producir 505 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título como un aceite amarillo.

LC-MS (Método analítico L, 0-1,25 min 10-95% B, 1,25-1,75 min 95% B): R_t = 0,25 min; MS (ESIpos): m/z = 114 $[M+H]^+$.

Intermediario 01-15

(3R)-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]morfolin-4-carboxilato de ter-butilo



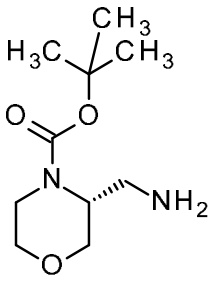
A una solución de (3R)-3-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo (5,0 g, 23,0 mmol) (Nro. de CAS: 215917-99-0), trifenil fosfina (12,1 g, 46,0 mmol), ftalimida (6,8 g, 46,0 mmol) en tetrahidrofurano (164 ml) a 0°C se agregó azodicarboxilato de dietilo (7,25 ml, 46,0 mmol) gota a gota. Después de la compleción de la incorporación, se dejó que la mezcla de reacción alcance la rt, y se agitó durante un total de 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en diclorometano y se adsorbió sobre gel de sílice. Este material se cargó sobre una toba grande que contiene ~3cm de profundidad de gel de sílice. El material se eluyó con acetato de etilo/heptano (1:4, ~15 CV) y el filtrado se concentró al vacío. El material residual se suspendió en heptano/diclorometano (95:5), se entibió y el material insoluble se retiró por filtración por succión. La torta del filtro se suspendió nuevamente en heptano/diclorometano (95:5), se entibió y se refiltró. Los filtrados combinados se concentraron al vacío para producir 7,8 g (91% de rendimiento, 90% de pureza) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,10 (s, 9H), 3,41 - 3,53 (m, 2H), 3,59 - 3,71 (m, 2H), 3,83 - 4,01 (m, 3H), 4,30 - 4,40 (m, 1H), 4,39 - 4,51 (m, 1H), 7,61 - 7,78 (m, 2H), 7,80 - 7,94 (m, 2H).

LC-MS (Método analítico A): R_t = 1,10 min, MS (ESIPos): m/z = 246 $[M+H-Boc]^+$.

Intermediario 01-16

(3R)-3-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo

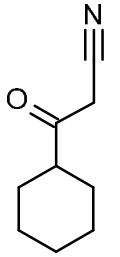


A una suspensión de (3R)-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]morfolin-4-carboxilato de ter-butilo (90% de pureza, 7,8 g, 21,0 mmol) (intermediario 01-15) en etanol (150 ml) se agregó hidrazina (4,1 ml) con la mezcla resultante calentada hasta 90°C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la rt y el sólido se retiró por filtración al vacío. El sólido se lavó con alícuotas adicionales de etanol, con el filtrado concentrado al vacío para producir un sólido incoloro. Este material se trituró con diclorometano, con el sólido retirado por filtración al vacío y el filtrado se concentró al vacío para producir 5,2 g (97% de rendimiento, 85% de pureza) del compuesto del título como aceite dorado.

^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,49 (s, 9H), 2,87 - 3,04 (m, 2H), 3,04 - 3,19 (m, 1H), 3,46 (td, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,70 - 3,98 (m, 4H).

Intermediario 01-17

3-ciclohexil-3-oxopropannitrilo



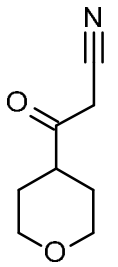
Una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral; 422 mg, 10,5 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) se calentó a reflujo durante 10 min. La suspensión se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente antes de que una solución preparada de ciclohexancarboxilato de metilo (500 µl, 3,5 mmol) (Nro. de CAS: 4630-82-4) y acetonitrilo (560 µl, 11 mmol) en THF (5,0 ml) se agregó gota a gota durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo

durante 5 h y se enfrió hasta la rt. A la solución agitada se agregó 2-propanol y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua. La fase acuosa se lavó con hexano, se acidificó con solución conc. de cloruro de hidrógeno y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre un filtro repelente de agua y se evaporó bajo presión reducida para producir 421 mg (79% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método analítico G) R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 152 $[M+H]^+$

Intermediario 01-18

3-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propannitrilo



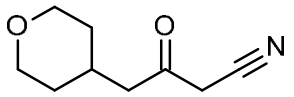
Una suspensión de hidruro de sodio (832 mg, 60%, 20,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml, 180 mmol) se calentó a reflujo durante 10 min. La suspensión se dejó enfriar hasta la rt antes de agregar una solución preparada tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (930 µl, 6,9 mmol) (Nro. de CAS: 110238-91-0) y acetonitrilo (1,1 ml, 21 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml, 180 mmol) gota a gota durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h y se enfrió hasta la rt. A la solución agitada se agregó 2-propanol y se agitó a rt durante 30 min. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió con agua. La fase acuosa se lavó con hexano, se acidificó con solución concentrada de HCl y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro repelente de agua y se evaporaron bajo presión reducida para producir 1,11 g de producto bruto.

^{1}H RNM (400 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,65-1,92 (m, 4H), 2,58 (tt) + 2,81 (tt, 1H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,52 (s, 1H), 3,93-4,06 (m, 2H)

LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,52 min; MS (ESIpos): m/z = 154 $[M+H]^+$.

Intermediario 01-19

3-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butannitrilo

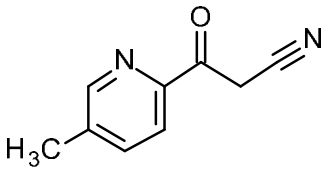


Una suspensión de hidruro de sodio (60% p/p en aceite mineral; 348 mg, 8,7 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se calentó a reflujo durante 10 min. La suspensión se dejó enfriar hasta la rt antes de que una solución preparada de tetrahidropiran-4-ilacetato de etilo (500 mg, 2,9 mmol) (Nro. de CAS: 103260-44-2) y acetonitrilo (0,46 ml, 8,7 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se agregó gota a gota durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se calentó hasta el reflujo durante 5 h antes de permitirse enfriar hasta la rt. A la solución agitada 2-propanol (1 ml) se agregó y se agitó a rt durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua (15 ml). La solución se lavó con heptano, se acidificó con solución acuosa concentrada de HCl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptanos-acetato de etilo, 4:1 a 0:1) para producir del compuesto del título (448 mg, 81%) un aceite incoloro.

^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,35 (td, 2H), 1,58 - 1,68 (m, 2H), 2,05 - 2,24 (m, 1H), 2,57 (d, 2H), 3,34 - 3,50 (m, 4H), 3,94 (dd, 2H).

Intermediario 01-20

3-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxopropannitrilo



A tolueno (100 ml) se agregó cuidadosamente hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) (1,98 g, 60% de pureza, 49,6 mmol). La suspensión se enfrió hasta con un baño de hielo hasta 4°C. A la suspensión fría se agregó una solución preparada de 5-metilpiridin-2-carboxilato de metilo (5,00 g, 33,1 mmol) y

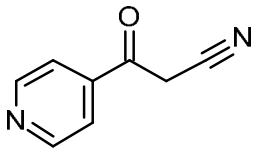
acetonitrilo anhidro (2,6 ml, 50 mmol) en 50ml de tolueno gota a gota durante un período de 15 minutes. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h luego se calentó a 65°C durante 4 h. momento en el cual la mezcla se tornó tan espesa que fue imposible agitar. Se agregó tolueno anhidro adicional (20 ml) a la suspensión espesa y la agitación a 65°C se continuó durante un adicional de 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente luego se desactivó con 2-propanol (15 ml). La suspensión se agitó vigorosamente durante 20 minutos a temperatura ambiente luego se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M hasta un pH 3. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con un filtro repelente de agua y se evaporaron hasta la sequedad. El producto bruto se puso a alto vacío durante 2 h para producir 4,78 g (90% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método G): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 161 $[M+H]^+$

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,41 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 7,81-7,99 (m, 2H), 8,58 (br s, 1H).

Intermediario 01-21

3-oxo-3-(piridin-4-il)propannitrilo

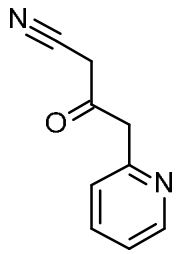


Una solución de isonicotinato de metilo (25,0 g, 182 mmol) y acetonitrilo (11,2 g, 273 mmol) en tolueno (200 ml) se agregó lentamente a una mezcla de hidruro de sodio (10,9 g, 273 mmol, 60% en aceite mineral) en tolueno (100 ml) a 0°C. La mezcla resultante se calentó luego hasta 65°C y se agitó durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el solvente se retiró al vacío y se agregó agua. Se agregó HCl concentrado para ajustar el valor de pH a 8. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar 15,0 g (54%) del producto como aceite naranja.

LC-MS (Método analítico N, 0-2,00 min 5-95% B): R_t = 0,46 min; MS (ESIpos): m/z = 147 $[M+H]^+$.

Intermediario 01-22

3-oxo-4-(piridin-2-il)butannitrilo

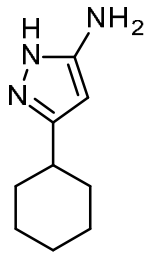


Una solución de 2-(piridin-2-il)acetato de etilo (20,0 g, 121 mmol) y acetonitrilo (6,0 g, 145 mmol) en tolueno (150 ml) se agregó lentamente a una mezcla de hidruro de sodio (7,3 g, 182 mmol, 60% en aceite mineral) en tolueno (100 ml) a 0°C. La mezcla resultante se calentó hasta 65°C y se agitó durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el solvente se retiró al vacío y se agregó agua. Se agregó HCl concentrado para ajustar el valor de pH a 5 y el solvente se retiró al vacío para dar 11,0 g (bruto) del producto como aceite marrón.

LC-MS (Método analítico N, 0-2,00 min 5-95% B): R_t = 0,59 min; MS (ESIpos): m/z = 161 $[M+H]^+$.

Intermediario 01-24

3-ciclohexil-1H-pirazol-5-amina



A una solución de 3-ciclohexil-3-oxopropannitrilo (100 mg, 661 µmol) (intermediario 01-17) en etanol anhidro (1,0 ml, 17 mmol) y ácido acético (50 µl,

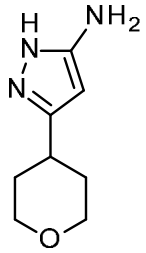
870 µmol) se agregó hidrato de hidrazina (1:1) (250 µl, 65% de pureza, 3,3 mmol). La mezcla se calentó hasta el reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la rt. Después de este tiempo solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ se agregó y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con un filtro repelente de agua y se concentraron para producir 104 mg (95% de rendimiento) del compuesto del título.

^{1}H RNM (400 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,20-1,48 (m, 6H), 1,63-1,90 (m, 4H), 1,90-2,02 (m, 3H), 2,48-2,59 (m, 1H), 5,43 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m/z = 166 $[M+H]^+$.

Intermediario 01-25

3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina



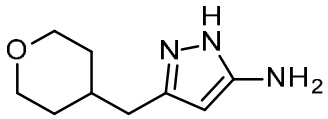
A una solución agitada de 3-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propannitrilo (250 mg, 1,63 mmol) (intermediario 01-18) en etanol anhidro (2,5 ml, 43 mmol) y ácido acético glaciar (130 µl, 2,2 mmol) se agregó hidrato de hidrazina (1:1) (610 µl, 65%, 8,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a reflujo. La mezcla se dejó enfriar hasta la rt antes de agregar solución de $NaHCO_3$. La solución acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro repelente de agua y se concentraron bajo presión reducida para conseguir 177 mg (63% de rendimiento) del producto deseado.

^{1}H RNM (400 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,69-1,87 (m, 4H), 2,80 (tt, 1H), 3,49 (td, 2H), 3,99-4,06 (m, 2H), 5,46 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 168 $[M+H]^+$.

Intermediario 01-26

3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina

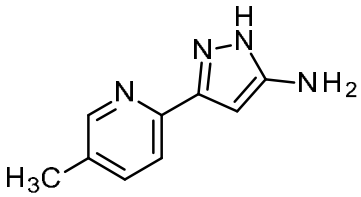


A una solución de 3-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butannitrilo (448 mg, 2,36 mmol) (intermediario 01-19) en etanol (4 ml) se agregó hidrato de hidrazina (0,57 ml, 11,7 mmol), y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, el solvente se retiró, azeotropizando con metanol, bajo presión reducida para producir el compuesto del título (405,9 mg 85%) como goma amarilla que se utilizó directamente sin purificación adicional.

^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,26 - 1,42 (m, 2H), 1,53 - 1,67 (m, 2H), 1,66 - 1,85 (m, 1H), 2,47 (d, 2H), 3,34 (td, 2H), 3,66 - 4,27 (m, 5H), 5,45 (s, 1H).

Intermediario 01-27

3-(5-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina



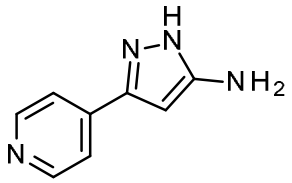
A una solución de 3-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxopropannitrilo (4,87 g, 30,4 mmol) (intermediario 01-20) en etanol (50 ml) se agregó ácido acético (5,0 ml) seguido de hidrato de hidrazina (7,4 ml, 150 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta el reflujo durante 2 h. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente luego se desactivó con 30 ml de solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con un filtro repelente de agua y se concentraron. Mientras se concentraba se formó un sólido espeso. El sólido se emulsionó en 100 ml hexano y se recolectó el filtrado al vacío para producir 4,71 g (89% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método H): R_t = 0,63 min; MS (ESIpos): m/z = 175 $[M+H]^+$

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,29 (s, 3H), 4,78 (br s, 2H), 5,88 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 8,34-8,39 (m, 1H)

Intermediario 01-28

3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-amina

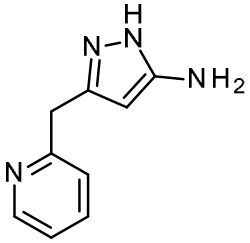


A una solución de 3-oxo-3-(piridin-4-il)propannitrilo (14,8 g, 98,7 mmol) (intermediario 01-21), en etanol (250 ml) se agregó hidrato de hidrazina (14,8 g, 296 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 3 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el solvente se retiró al vacío y el residuo se purificó con gel de sílice cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 15: 1) para dar 11,0 g (65%) del producto como un sólido amarillo claro.

LC-MS (Método analítico N, 0-2,00 min 5-95% B): R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 161 $[M+H]^+$.

Intermediario 01-29

3-[(piridin-2-il)metil]-1H-pirazol-5-amina

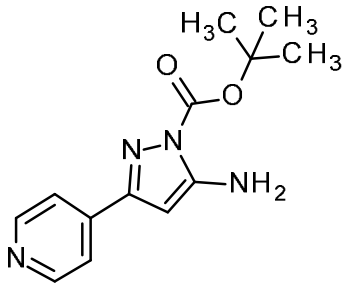


A una solución de 3-oxo-4-(piridin-2-il)butannitrilo (11,0 g, 34,3 mmol) (intermediario 01-22) en etanol (120 ml) se agregó hidrato de hidrazina (5,2 g, 103 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 3 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el solvente se retiró al vacío y el residuo se purificó con gel de sílice cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 15: 1) para dar 4,5 g (61%) del producto como un sólido amarillo claro.

LC-MS (Método analítico N, 0-2,00 min 5-95% B): Rt = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 175 [M+H]+.

Intermediario 01-31

5-amino-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de ter-butilo



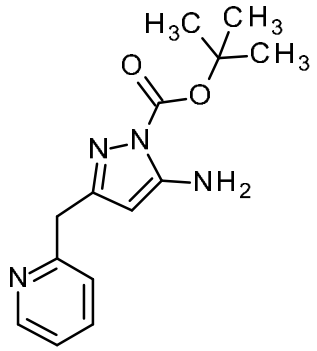
A una solución de 3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-amina (10,0 g, 58,0 mmol) (intermediario 01-28) en diclorometano (200 ml) se agregaron N,N-diisopropiletilamina (22,6 g, 174 mmol), dicarbonato de di-ter-butilo (19,0 g, 87,1 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (710 mg, 5,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la compleción de la reacción, el solvente se retiró al vacío y el residuo se purificó con gel de sílice cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para dar 5,8 g (37%) del producto como sólido blanco.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,61 (s, 9H), 5,90 (s, 1H), 6,54 (s, 2H), 7,72 (d, 2H), 8,62 (d, 2H).

LC-MS (Método analítico N, 0-3,00 min 5-95% B): R_t = 1,39 min; MS (ESIpos): m/z = 261 $[M+H]^+$.

Intermediario 01-32

5-amino-3-[(piridin-2-il)metil]-1H-pirazol-1-carboxilato de ter-butilo



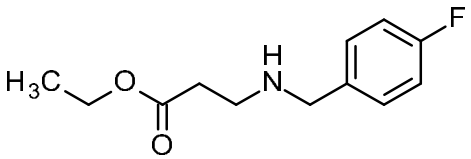
A una solución de 3-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina (5,7 g, 23,9 mmol) (intermediario 01-29) en diclorometano (200 ml) se agregaron N,N-diisopropiletilamina (9,3 g, 71,6 mmol), dicarbonato de di-ter-butilo (7,8 g, 35,8 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (292 mg, 2,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la compleción de la reacción, el solvente se retiró al vacío y el residuo se purificó con gel de sílice cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 15: 1) para dar 2,7 g (34%) del producto como aceite amarillo claro.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,55 (s, 9H), 3,85 (s, 2H), 5,11 (s, 1H), 6,23 (s, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 8,47 (d, 1H).

LC-MS (Método analítico N, 0-3,00 min 5-95% B): Rt = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 275 [M+H]+.

Intermediario 01-34

N-[(4-fluorofenil)metil]-beta-alaninato de etilo



A una solución de cloruro de hidrógeno beta-alaninato de etilo (1/1) (200 mg, 1,30 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (170 µl, 1,6 mmol) en diclorometano (8,0 ml, 120 mmol) y metanol (2,0 ml, 49 mmol) se agregó cianoborohidruro de sodio (164 mg, 2,60 mmol) y ácido acético glaciar (89 µl, 1,6 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Aproximadamente se agregaron 20 ml de solución

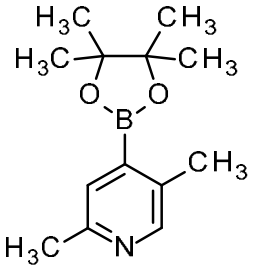
acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y vigorosamente se agitaron durante 10 min a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con un filtro repelente de agua y se concentraron. El residuo se disolvió con acetato de etilo, se adsorbió sobre el aislado y se purificó sobre Biotage Isolera Four (Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 25 g; 0-60% acetato de etilo en hexano) para producir 138 mg (47% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método H): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 226 $[M+H]^+$

^{1}H RNM (400 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,25 (t, 3H), 1,73 (br s, 1H), 2,52 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,14 (q, 2H), 7,00 (t, 2H), 7,23-7,32 (m, 2H).

Intermediario 01-35

2,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

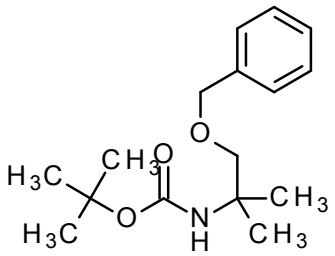


Una mezcla de 2,5-lutidina (2,5 g, 23,3 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,9 g, 23,3 mmol) y 4,4'-di-ter-butil-2,2'-bipiridina (25 mg, 0,093 mmol) en octano (25 ml) se desgasificó con un chorro de N_2 durante 10 min. Se agregó dicloruro de bis(1,5-ciclooctadien)diiridio(I) (31,3 mg, 0,047 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano (300 ml) y se transfirió a un vaso de precipitados equipado con un agitador magnético. Se agregó agua enfriada con hielo (200 ml) cuidadosamente con agitación, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min antes de filtrarse a través de celite. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir 4,65 g (51% de rendimiento, 60% de pureza) del compuesto del título como un aceite viscoso marrón.

^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,35 (s, 12H), 2,43 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 7,42 (s, 1H), 8,31 (s, 1H).

Intermediario 01-36

[1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il]carbamato de ter-butilo

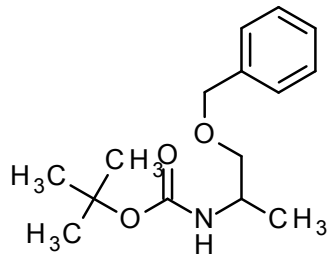


A una solución de 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamato de ter-butilo (5,0 g, 26,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se agregaron hidróxido de potasio (2,8 g, 50,2 mmol) y (bromometil)benceno (8,6 g, 50,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras la compleción de la reacción, se agregó agua y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar 5,0 g (67%) del producto como un aceite amarillo.

LC-MS (Método analítico Q, 0-2,00 min 5-100% B): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 280 $[M+H]^+$.

Intermediario 01-37

[(±)-1-(benciloxi)propan-2-il]carbamato de ter-butilo



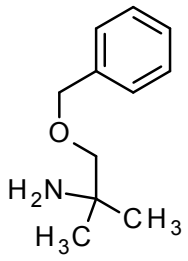
A una solución de 1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de ter-butilo (4,0 g, 22,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se agregaron hidróxido de potasio (2,3 g, 41,1 mmol) y (bromometil)benceno (7,0 g, 41,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante la noche. Tras la compleción de la reacción, se agregó agua y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar 5,0 g (58%) del producto como un aceite amarillo.

LC-MS (Método analítico R, 0-2,00 min 5-100% B): Rt = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 266 [M+H]+.

Intermediario 01-38

1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-amina



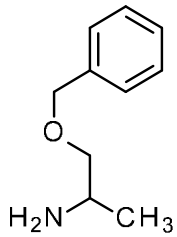
A una solución de 1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de ter-butilo (5,0 g, 17,9 mmol) (intermediario 01-36) en diclorometano (100 ml) se agregó ácido trifluoroacético (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras la compleción de la reacción, el solvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa [Fase móvil A: Agua (0,05% TFA), Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 5% B a 50% B en 30 min] para dar 3,0 g (93%) del producto como un sólido.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO) δ [ppm]: 1,24 (s, 6H), 3,40 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 4H), 7,93 (br, 2H).

LC-MS (Método analítico Q, 0-1,80 min 5-100% B): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 180 $[M+H]^+$.

Intermediario 01-39

1-(benciloxi)propan-2-amina

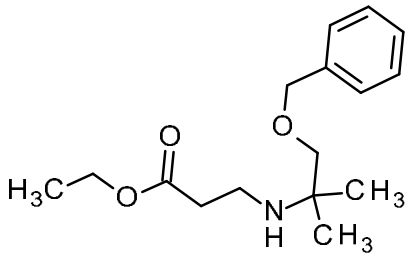


A una solución de 1-(benciloxi)propan-2-ilcarbamato de ter-butilo (5,0 g, 18,8 mmol) (intermediario 01-37) en diclorometano (100 ml) se agregó ácido trifluoroacético (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras la compleción de la reacción, el solvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa [Fase móvil A: Agua (0,05% FA), Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 5% B a 50% B en 30 min] para dar 3,0 g (96%) del producto como aceite amarillo claro.

LC-MS (Método analítico R, 0-2,00 min 5-100% B): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 166 $[M+H]^+$.

Intermediario 01-40

N-[1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il]-beta-alaninato de etilo



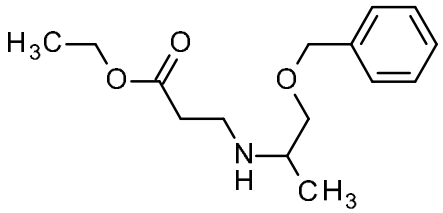
A una solución de 1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-amina (2,5 g, 13,9 mmol) (intermediario 01-38) en etanol (150 ml) se agregó acrilato de etilo (27,9 g, 279 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa [Fase móvil A: Agua (0,1% TFA), Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 2% B a 50% B en 30 min] para dar 700 mg (18%) del producto como aceite amarillo claro.

^{1}H-RNM (400 MHz, CD3OD) δ [ppm]: 1,28-1,34 (m, 9H), 2,73 (t, 2H), 3,20-3,26(m, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,19-4,25 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 7,32-7,44 (m, 5H), 8,43 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico K, 0-1,80 min 5-95% B): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 280 $[M+H]^+$.

Intermediario 01-41

N-[(±)-1-(benciloxi)propan-2-il]-beta-alaninato de etilo

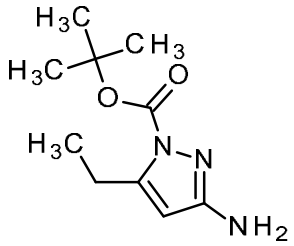


A una solución de 1-(benciloxi)propan-2-amina (3,0 g, 18,2 mmol) (intermediario 01-39) en etanol (200 ml) se agregó acrilato de etilo (36,4 g, 363 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa [Fase móvil A: Agua (0,1% FA), Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 10% B a 50% B en 30 min] para dar 710 mg (14%) del producto como aceite amarillo claro.

LC-MS (Método analítico K, 0-3,00 min 5-95% B): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 266 $[M+H]^+$.

Intermediario 01-42

3-amino-5-etil-1H-pirazol-1-carboxilato de ter-butilo



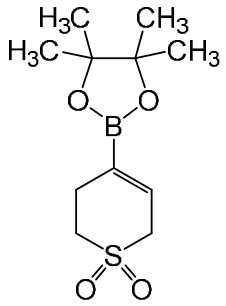
A una solución de 5-etil-1H-pirazol-3-amina (16,7 g, 150 mmol) en THF (350 ml) se agregó trietilamina (21 ml, 150 mmol), DMAP (1,84 g, 15,0 mmol) y dicarbonato de di-ter-butilo (32,8 g, 150 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2h y durante la noche a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) para producir después de la evaporación al vacío 32,5 g del producto bruto. La purificación por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, hexano - acetato de etilo) produjo después de la evaporación y trituración con hexano, 5,61 g (18%) del compuesto del título como isómero menor.

LC-MS (Método G): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 212 $[M+H]^+$

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,114 (1,41), 1,133 (3,08), 1,151 (1,46), 1,504 (16,00), 2,750 (0,93), 2,753 (0,91), 2,769 (0,90), 2,771 (0,89), 5,300 (1,36), 5,589 (1,44).

Intermediario 01-43

1,1-dióxido de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-tiopirano

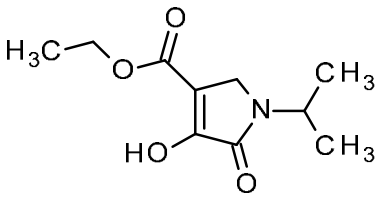


A una solución de 2-(3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (500 mg, 2,21 mmol) en acetona (15 ml) se agregó oxona (5,9 g, 35,4 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 40ºC durante 15 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el solvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para dar 155 mg (27%) del producto como un sólido blanco.

^{1}H-RNM (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 1,26 (s, 12H), 2,78-2,82 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,74-3,75 (m, 2H), 6,38-6,40 (m, 1H).
LC-MS (Método analítico Q, 0-3,00 min 5-95% B): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 259 $[M+H]^+$.

Intermediario 02-01

4-hidroxi-5-oxo-1-(propan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo



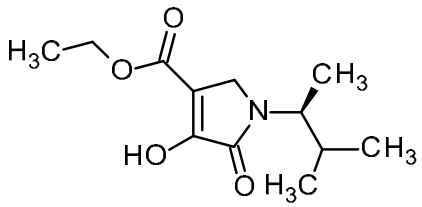
Una mezcla de isopropilamina (8,2 ml, 99,9 mmol) (Nro. de CAS: 75-31-0) y acrilato de etilo (10,8 ml, 99,9 mmol) en etanol (115 ml) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a rt durante 23 h. Se agregaron entonces sucesivamente oxalato de dietilo (13,6 ml, 99,9 mmol) y etóxido de sodio (21% en etanol, 37 ml, 99,9 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h, después de cuyo tiempo se había formado un precipitado amarillo. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la rt, y el precipitado se recolectó por filtración al vacío. Los sólidos luego se absorbieron en agua hirviendo, y se acidificó a 70°C hasta un pH 3 con solución acuosa 2M de HCl. La solución resultante se dejó enfriar hasta la rt, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 13,5 g (92% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm] 1,10 (d, 6H), 1,20 (t, 3H), 3,66 (s, 2H), 4,09 (q, 2H), 4,24 - 4,43 (m, 1H).

LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,90 min, MS (ESIpos): m/z = 214 $[M+H]^+$.

Intermediario 02-02

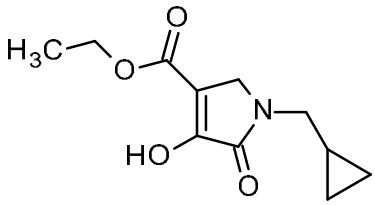
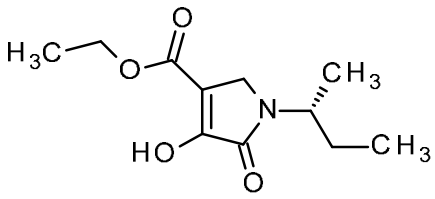
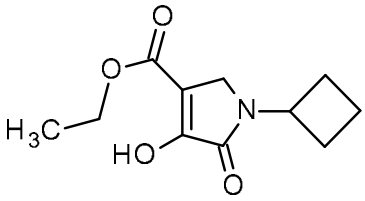
4-hidroxi-1-[(2S)-3-metilbutan-2-il]-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

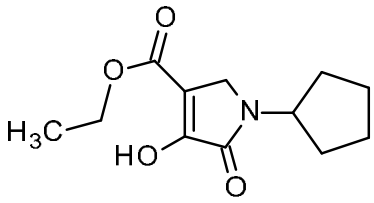
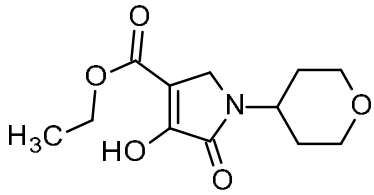
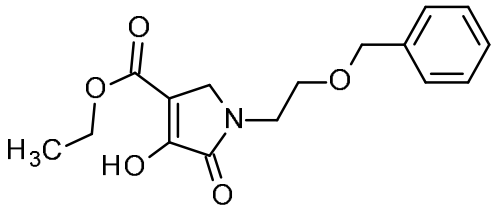


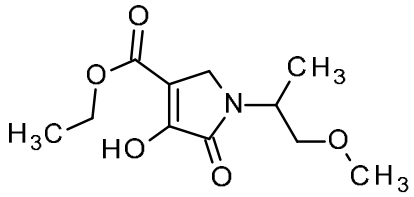
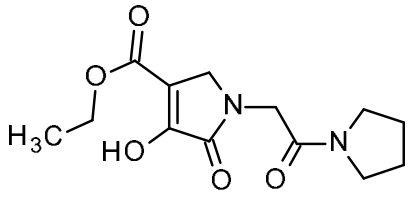
2(*S*)-3-Metilbutan-2-amina (6,2 ml, 53,1mmol) (Nro. de CAS: 22526-46-1) y acrilato de etilo (5,7 ml, 53,1 mmol) en etanol (61 ml) se agitaron durante 60 h a rt bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se agregaron sucesivamente oxalato de dimetilo (6,3 g, 53,0 mmol) y etóxido de sodio (21% en etanol, 19,8 ml, 53,1 mmol) y la reacción se calentó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la rt y se concentró bajo presión reducida. El residuo se absorbió en agua hirviendo (~40 ml), y se acidificó a aproximadamente 70°C hasta un pH 3 con solución concentrada de HCl. La solución se dejó enfriar hasta la rt, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 8,1 g (36% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido cristalino amarillo.

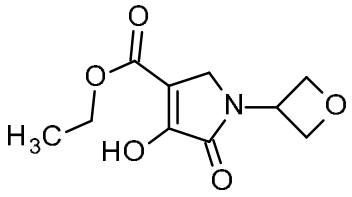
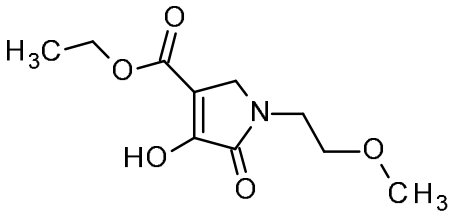
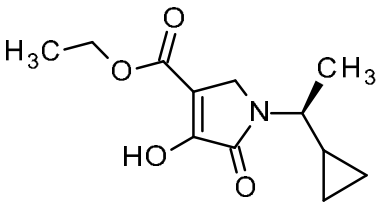
LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,00 min, MS (ESIpos): m/z = 242 $[M+H]^+$.

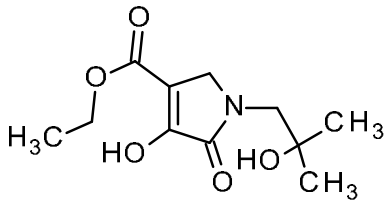
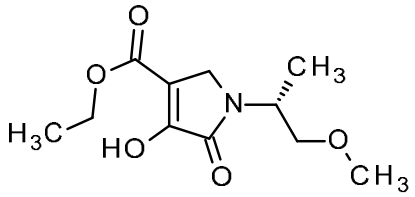
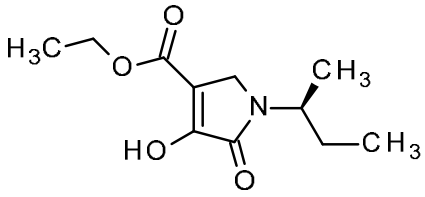
En analogía con el procedimiento descrito para los Intermediarios 02-01 y 02-02, se prepararon los siguientes intermediarios usando la amina apropiada, acrilato de etilo y oxalato de dietilo u oxalato de dimetilo.

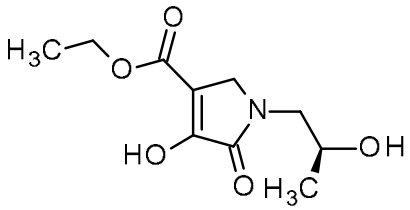
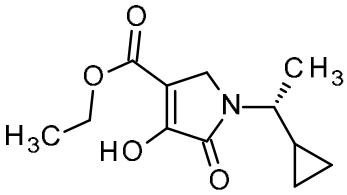
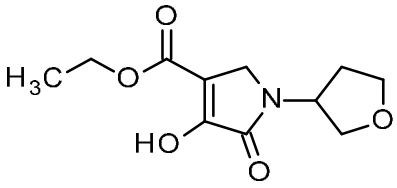
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-03	 **1–(ciclopropilmetil)–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm] 4,44 – 4,16 (m, 2H), 3,54 – 3,24 (m, 2H), 1,34 (t, 7,1 Hz, 3H), 1,12 – 0,93 (m, 1H), 0,66 – 0,46 (m, 2H), 0,38 – 0,21 (m, 2H). Señal O–H no observada	Nro. de CAS: 2516-47-4 81% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,88 min, MS (ESIpos): m/z = 226 $[M+H]^+$.
02-04	 **1–[(2R)–butan–2–il]–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo**	Nro. de CAS: 13250-12-9 47% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 228 $[M+H]^+$.
02-05	 **1–ciclobutil–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo**	Nro. de CAS: 2516-34-9 78% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,95min; MS (ESIpos): m/z = 225 $[M+H]^+$.

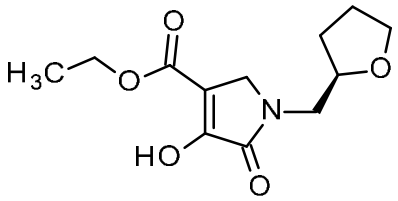
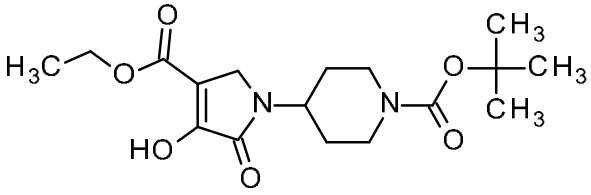
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-06	 **1–ciclopentil–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo**	Nro. de CAS: 1003-03-8 67% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 240 $[M+H]^+$.
02-07	 **4–hidroxi–5–oxo–1–(tetrahidro–2H–piran–4–il)–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm] 9,34 (s, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,91 (dd, 2H), 3,40 – 3,20 (m, 2H), 3,15 (t, 1H), 2,80 (t, 1H), 2,04 – 1,87 (m, 1H), 1,78 – 1,57 (m, 2H), 1,24 – 1,12 (m, 3H).	Nro. de CAS: 38041-19-9 59% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 256 $[M+H]^+$.
02-08	 **1–[2–(benciloxi)etil]–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo**	Nro. de CAS: 38336-04-8 79% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 306 $[M+H]^+$.

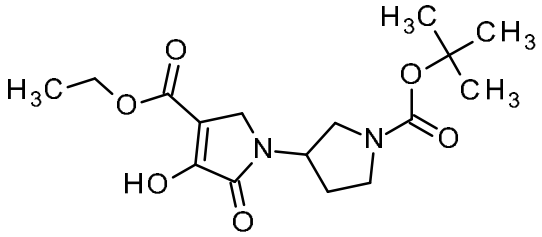
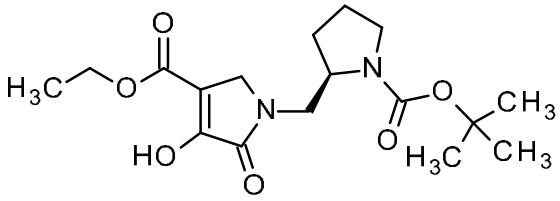
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-09	 **4–hidroxi–1–[(±)–1–metoxipropan–2–il]–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 6,31 (s, 1H), 4,60 – 4,45 (m, 1H), 4,34 (q, 2H), 4,20 – 3,98 (m, 2H), 3,58 – 3,43 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,38 (q, 3H), 1,28 (d, 3H).	Nro. de CAS: 37143-54-7 58% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,87min; MS (ESIpos): m/z = 244 $[M+H]^+$.
02-10	 **4–hidroxi–5–oxo–1–[2–oxo–2–(pirrolidin–1–il)etil]–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 4,34 (q, 2H), 4,29 – 4,11 (m, 4H), 3,75 – 3,30 (m, 4H), 2,25 – 1,64 (m, 4H), 1,35 (t, 3H).	Nro. de CAS: 35855-14-2 65% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 283 $[M+H]^+$.

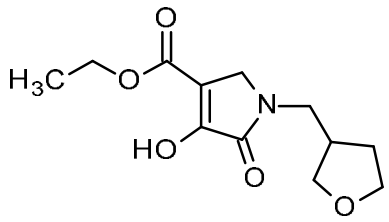
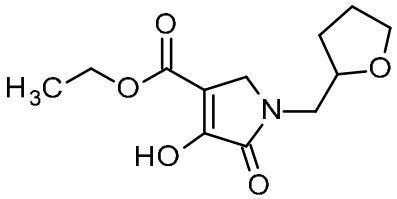
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-11	 **4–hidroxi–1–(oxetan–3–il)–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,49 (p, 1H), 4,96 (t, 2H), 4,80 (t, 2H), 4,39 (q, 2H), 4,32 (s, 2H), 1,40 (t, 3H).	Nro. de CAS: 21635-88-1 18% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m/z = 228 $[M+H]^+$.
02-12	 **4–hidroxi–1–(2–metoxietil)–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo**	Nro. de CAS: 109-85-3 65% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,8 min; MS (ESIpos): m/z = 230 $[M+H]^+$.
02-13	 **1–[(1S)–1–ciclopropiletil]–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo**	Nro. de CAS: 195604-39-8 75% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 240 $[M+H]^+$.

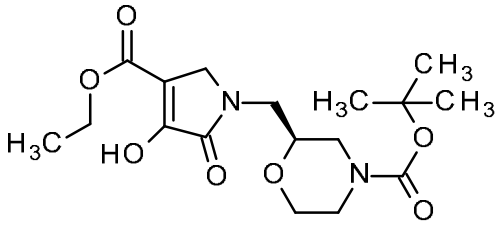
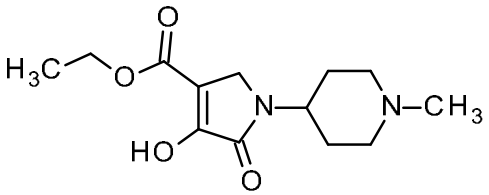
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-14	 **4–hidroxi–1–(2–hidroxi–2–metilpropil)–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 6,00 (br s, 2H), 4,49 – 4,01 (m, 4H), 3,64 – 3,29 (m, 2H), 1,61 – 0,79 (m, 9H).	Nro. de CAS: 2854-16-2 54% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 244 $[M+H]^+$.
02-15	 **4–hidroxi–1–[(2R)–1–metoxipropan–2–il]–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo**	Nro. de CAS: 626220-76-6 63% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 244 $[M+H]^+$.
02-16	 **1–[(2S)–butan–2–il]–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 4,32 (m, 3H), 4,00 – 3,85 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (t, 3H), 1,25 (d, 3H), 0,90 (t, 3H).	Nro. de CAS: 513-49-5 89% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 228 $[M+H]^+$.

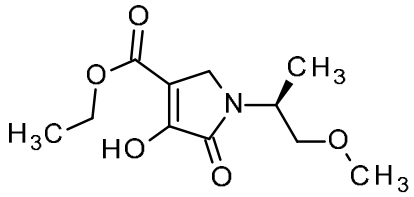
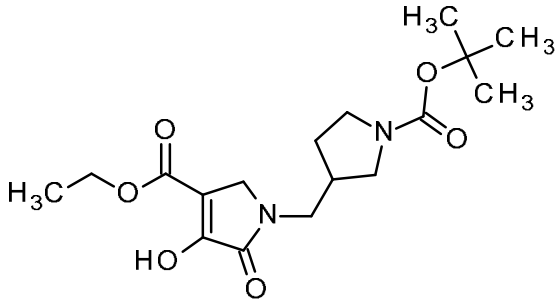
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-17	 **4–hidroxi–1–[(2S)–2–hidroxipropil]–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo**	Nro. de CAS: 2799-16-8 55% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 230 $[M+H]^+$.
02-18	 **1–[(1R)–1–ciclopropiletil]–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 8,76 (br s, 1H), 4,36 (q, 2H), 4,16 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,63 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,02 – 0,94 (m, 1H), 0,69 – 0,61 (m, 1H), 0,51 – 0,44 (m, 1H), 0,40 – 0,31 (m, 2H).	Nro. de CAS: 6240-96-6 78% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,99min; MS (ESIpos): m/z = 240 $[M+H]^+$.
02-19	 **4–hidroxi–5–oxo–1–[(±)–tetrahidrofuran–3–il]–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD3OD): δ [ppm]: 1,35 (t, 3H), 2,08–2,11 (m, 1H), 2,30–2,40 (m, 1H), 3,77–3,90 (m, 2H), 4,05–4,10 (m, 3H), 4,29 (q, 2H), 4,80–4,85 (m, 1H).	Nro. de CAS: 45379-55-3 76% LC-MS (Método analítico L, 0-1,2 min 10-95% B, 1,2-1,7 min 95% B): R_t = 0,33 min; MS (ESIpos): m/z = 242 $[M+H]^+$

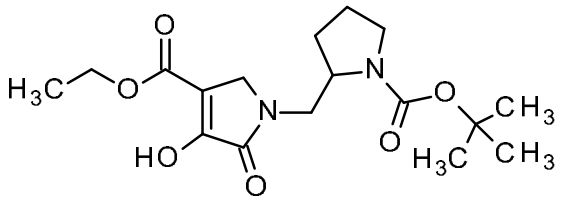
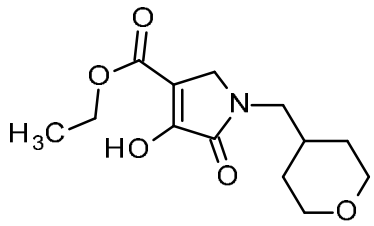
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-20	 **4–hidroxi–5–oxo–1–[(2R)–tetrahidrofuran–2–ilmetil]–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H–RNM (300 MHz, CD3OD): δ [ppm]: 1,31 (t, 3H), 1,58–1,65 (m, 1H), 1,92 (q, 2H), 1,97–2,05 (m, 1H), 3,42–3,49 (m, 1H), 3,60–3,66 (m, 1H), 3,70–3,77 (m, 1H), 3,83–3,90 (m, 1H), 4,06–4,10 (m, 2H), 4,12–4,16 (m, 1H), 4,23–4,81 (m, 2H).	Nro. de CAS: 7202-43-9 85% LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-100% B, 2,0-2,8 min 100% B): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 256 $[M+H]^+$
02-21	 **4–[4–(etoxicarbonil)–3–hidroxi–2–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–1–il]piperidin–1–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm]: 1,33 (t, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,68–1,76 (m, 2H), 1,80–1,83 (m, 2H), 2,82–2,92 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,10–4,24 (m, 3H), 4,30 (q, 2H).	Nro. de CAS: 87120-72-7 3% LC-MS (Método analítico K, 0-3,0 min 5-50% B, 3,0-3,3 min 50-95%, 3,3-4,2 min 95% B): R_t = 2,61 min; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

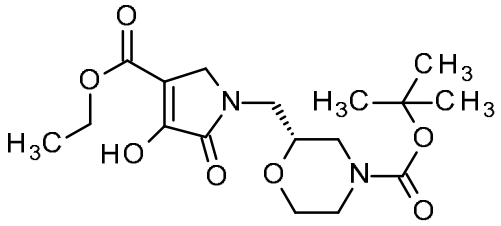
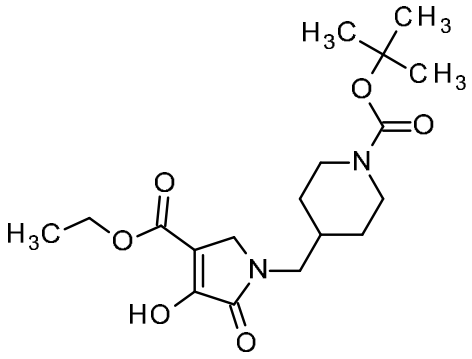
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-22	 **1–[(±)–1–(ter–butoxicarbonil)pirrolidin–3–il]–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, DMSO–d6): δ [ppm]: 1,19 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 2,05 (s, 2H), 3,26–3,33 (m, 2H), 3,37–3,51 (m, 2H), 3,85–3,89 (m, 2H), 4,06–4,11 (m, 2H), 4,50–4,54 (m, 1H).	Nro. de CAS: 186550-13-0 88% LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,6 min 95% B): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$
02-23	 **1–{[(2R)–1–(ter–butoxicarbonil)pirrolidin–2–il]metil}–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H–RNM (300 MHz, CD3OD): δ [ppm]: 1,28 (t, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,80–1,93 (m, 4H), 3,31–3,35 (m, 2H), 3,54–3,59 (m, 2H), 4,03–4,09 (m, 3H), 4,24 (q, 2H).	Nro. de CAS: 259537-92-3 80% LC-MS (Método analítico K, 0-1,25 min 10-95% B, 1,25-1,75 min 95% B): R_t = 0,72 min; m/z = 255 $[M+H\text{-}Boc]^+$

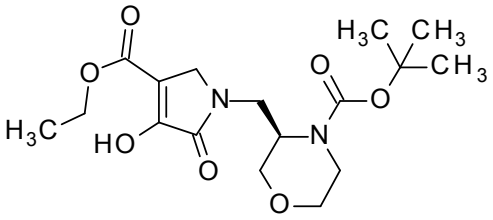
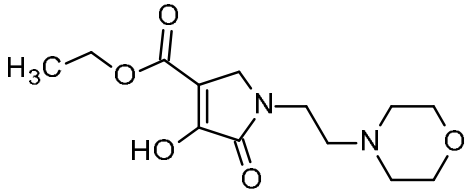
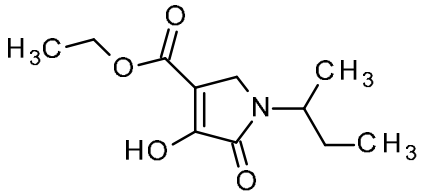
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-24	 **4–hidroxi–5–oxo–1–[(±)–tetrahidrofuran–3–ilmetil]–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo**	Nro. de CAS: 165253-31-6 40% LC-MS (Método analítico L, 0-1,20 min 10-95% B, 1,20-1,70 min 95% B): R_t = 0,65 min; MS (ESIpos): m/z = 256 $[M+H]^+$
02-25	 **4–hidroxi–5–oxo–1–[(±)–tetrahidrofuran–2–ilmetil]–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD3OD): δ [ppm] = 1,34 (t, 3H), 1,57–1,66 (m, 1H), 1,89–1,93 (m, 2H), 1,96–2,01 (m, 1H), 3,46–3,51 (m, 1H), 3,63–3,67 (m, 1H), 3,73–3,79 (m, 1H), 3,86–3,92 (m, 1H), 4,08–4,19 (m, 3H), 4,24–4,87 (m, 2H).	Nro. de CAS: 4795-29-3 2% LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,7 min 95% B): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 256 $[M+H]^+$

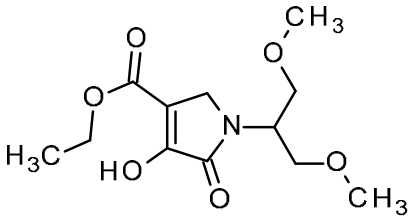
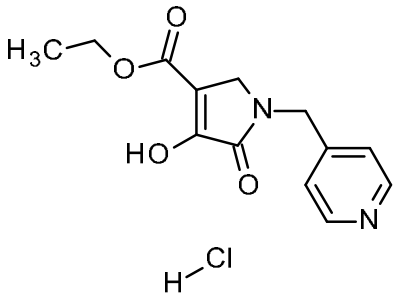
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-26	 **(2S)–2–{[4–(etoxicarbonil)–3–hidroxi–2–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–1–il]metil}morfoline–4–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 4,35 (q, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 2H), 4,02 – 3,80 (m, 3H), 3,78 – 3,68 (m, 1H), 3,68 – 3,60 (m, 1H), 3,57 – 3,38 (m, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,69 – 2,61 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,38 (t, 3H).	Intermediario: 01-03 72% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,05 min, MS (ESIpos): m/z = 271 $(M\text{-}Boc+H)^+$.
02-27	 **4–hidroxi–1–(1–metilpiperidin–4–il)–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo**	Nro. de CAS: 41838-46-4 bruto LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,44 min; MS (ESIpos): m/z = 269 $[M+H]^+$

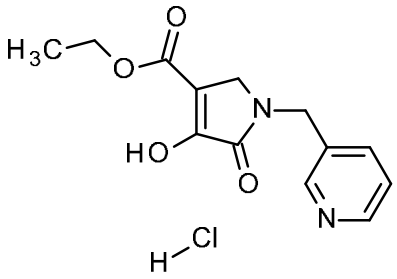
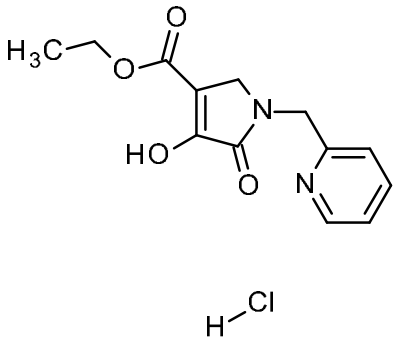
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-28	 **4–hidroxi–1–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,14 (d, 3H), 1,23 (t, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,40 – 3,54 (m, 2H), 3,82 – 4,03 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 4,22 – 4,38 (m, 1H), 11,24 (s, 1H).	Nro. de CAS: 99636-32-5 79% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 244 $[M+H]^+$.
02-29	 **1–{[(±)–1–(ter–butoxicarbonil)pirrolidin–3–il]metil}–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD3OD) δ [ppm]: 1,34 (t, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,62–1,72 (m, 1H), 2,00–2,02 (m, 1H), 2,58–2,64 (m, 1H), 3,05–3,10 (m, 1H), 3,32–3,34 (m, 1H), 3,45–3,53 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 4,30 (q, 2H).	Nro. de CAS: 270912-72-6 2% LC-MS (Método analítico K, 0-3,0 min 20-65% B, 3,0-4,0 min 65-95% B, 4,0-5,0 min 95% B): R_t = 2,10 min; MS (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

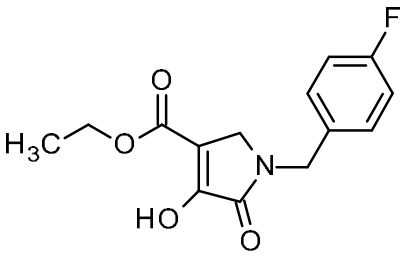
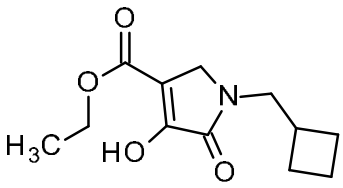
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-30	 **1–{[(±)–1–(ter–butoxicarbonil)pirrolidin–2–il]metil}–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD3OD): δ [ppm]: 1,31 (t, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,72–1,97 (m, 4H), 3,35–3,36 (m, 2H), 3,52–3,60 (m, 2H), 4,08–4,13 (m, 3H), 4,28 (q, 2H).	Nro. de CAS: 177911-87-4 1% LC-MS (Método analítico K, 0-3,0 min 5-50% B, 3,0-4,0 min 50-100% B, 4,0-4,6 100% B): R_t = 2,40 min; MS (ESIpos): m/z = 256 $[M+H]^+$
02-31	 **4–hidroxi–5–oxo–1–(tetrahidro–2H–piran–4–ilmetil)–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm] 4,31 (q, 1H), 4,25 – 3,90 (m, 2H), 3,70 (q, 1H), 3,58 – 3,15 (m, 2H), 2,09 – 1,86 (m, 1H), 1,61 – 1,48 (m, 1H), 1,47 – 1,08 (m, 4H).	Nro. de CAS: 130290-79-8 56% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,84min; MS (ESIpos): m/z = 270 $[M+H]^+$.

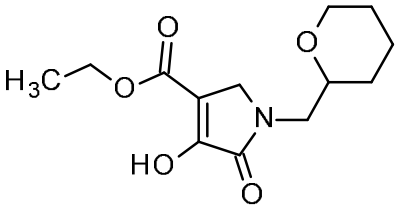
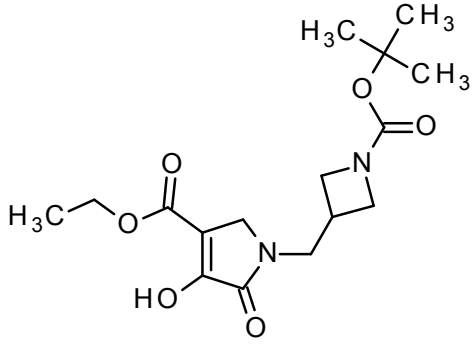
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-32	 **(2R)–2–{[4–(etoxicarbonil)–3–hidroxi–2–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–1–il]metil}morfoline–4–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,35 (t, 3H), 1,46 (s, 9H), 2,56 – 2,66 (m, 1H), 2,79 – 2,97 (m, 1H), 3,35 – 3,53 (m, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,65 – 3,77 (m, 1H), 3,77 – 4,04 (m, 3H), 4,04 – 4,25 (m, 2H), 4,33 (q, 2H).	Intermediario: 01-06 91% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,05 min, MS (ESIpos): m/z = 315 [M-*t*Bu]$^+$.
02-33	 **4–{[4–(etoxicarbonil)–3–hidroxi–2–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–1–il]metil}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo**	Nro. de CAS: 144222-22-0 22% LC-MS (Método analítico K, 0-1,1 min 10-100% B, 1,1-1,7 min 100% B): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 269 [M+H-Boc]$^+$

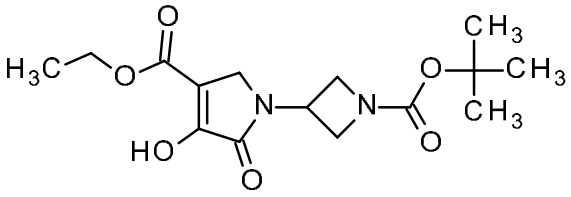
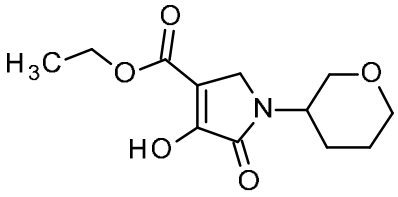
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-34	 **(3R)–3–{[4–(etoxicarbonil)–3–hidroxi–2–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–1–il]metil}morfoline–4–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,30 – 1,43 (m, 12H), 3,06 – 4,05 (m, 9H), 4,05 – 4,64 (m, 5H).	Intermediario: 01-16 50% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,98 min; MS (ESIPos): m/z = 270,95 $[M+H]^+$.
02-35	 **4–hidroxi–1–[2–(morfolin–4–il)etil]–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo**	Nro. de CAS: 01/03/2038 33% LC-MS (Método analítico G) R_t = 0,45 min, MS (ESIPos): m/z = 285 $[M+H]^+$
02-36	 **1–[(±)–butan–2–il]–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,77 (t, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,42 – 1,64 (m, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,93 – 4,08 (m, 1H), 4,17 (q, 2H), 11,23 (s,1H).	Nro. de CAS: 13952-84-6 28% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,97 min, MS (ESIpos): m/z = 227,95 $[M+H]^+$.

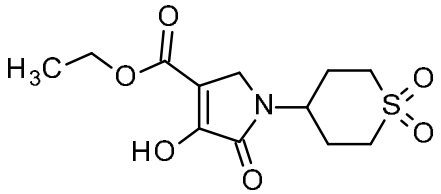
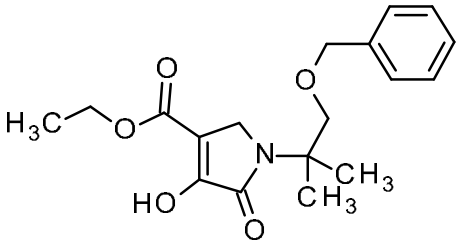
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-37	 **1–(1,3–dimetoxipropan–2–il)–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,37 (t, 3H), 3,35 (s, 6H), 3,58 (dd, 2H), 3,70 (dd, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,34 (q, 2H), 4,55 (tt, 1H), 8,22 (s, 1H).	Nro. de CAS: 78531-29-0 74% LC-MS (Método analítico A): Rt = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 273,95 $[M+H]^+$.
02-38	 **4–hidroxi–5–oxo–1–[(piridin–4–il)metil]–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo—cloruro de hidrógeno (1/1)**	Nro. de CAS: 3731-53-1 97% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,41 min; MS (ESIpos): m/z = 262,85 $[M+H]^+$.

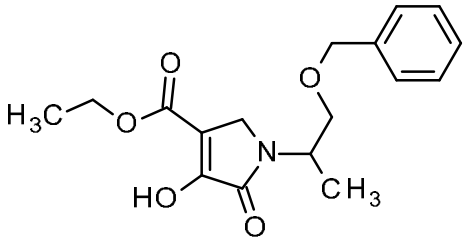
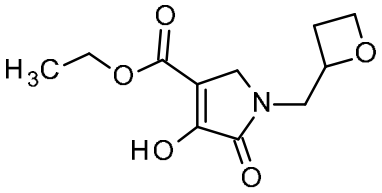
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-39	 **4–hidroxi–5–oxo–1–[(piridin–3–il)metil]–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo—cloruro de hidrógeno (1/1)** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (t, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,82 (s, 2H), 7,98 (dd, 1H), 8,40 (d, 2 Hz, 1H), 8,79 – 8,87 (m, 2H).	Nro. de CAS: 3731-52-0 20% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,45 min; MS (ESIpos): m/z = 262,85 $[M+H]^+$.
02-40	 **4–hidroxi–5–oxo–1–[(piridin–2–il)metil]–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo — cloruro de hidrógeno (1/1)**	Nro. de CAS: 3731-51-9 67% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 262,85 $[M+H]^+$

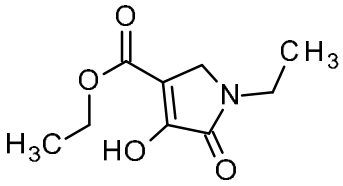
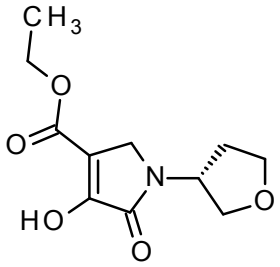
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-41	 **1–[(4–fluorofenil)metil]–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,19 (t, 3H), 3,86 (s, 2H), 4,13 (q, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,14–7,21 (m, 2H), 7,25–7,36 (m, 2H), 11,44 (br s, 1H).	Intermediario 01-34 65% LC-MS (Método G): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 280 [M+H]+
02-42	 **1–(ciclobutilmetil)–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,65 – 1,75 (m, 2H), 1,79 – 1,89 (m, 2H), 1,96 – 2,05 (m, 2H), 2,54 – 2,63 (m, 1H), 3,42 (d, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 11,28 (s, 1H).	Nro. de CAS: 4415-83-2 67% LC-MS (Método analítico A): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 239,95 [M+H]+.

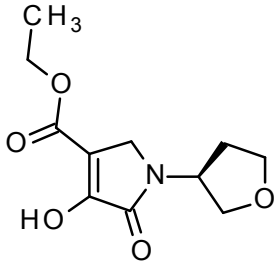
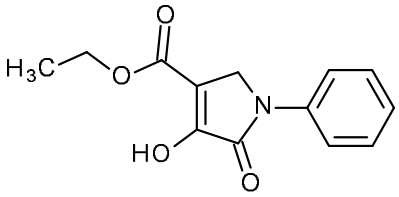
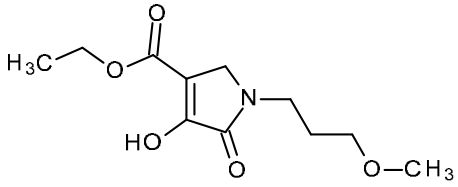
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-43	 **4–hidroxi–1–{[(±)–oxan–2–il]metil}–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, DMSO) δ [ppm]: 1,05–1,25 (m, 4H), 1,38–1,54 (m, 4H), 1,75–1,76 (m, 1H), 3,28–3,32 (m, 2H), 3,40–3,50 (m, 2H), 3,84–3,87 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 4,13–4,19 (m, 2H), 11,28 (br, 1H).	Nro. de CAS: 6628-83-7 38% LC-MS (Método analítico Q, 0-3,00 min 5-95% B): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 270 $[M+H]^+$.
02-44	 **1–{[1–(ter–butoxicarbonil)azetidin–3–il]metil}–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H–RNM (300 MHz, DMSO) δ [ppm]: 1,22 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 2,79–2,84 (m, 1H), 3,55–3,62 (m, 4H), 3,86–3,96 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,15–4,20 (m, 2H), 11,29 (br, 1H).	Nro. de CAS: 325775-44-8 32% LC-MS (Método analítico K, 0-3,00 min 5-95% B): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$.

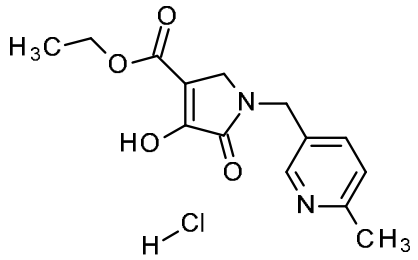
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-45	 **1–[1–(ter–butoxicarbonil)azetidin–3–il]–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 1,32 (t, 3H), 1,44 (s, 9H), 4,13–4,19 (m, 6H), 4,22–4,31 (m, 2H), 4,88–4,91 (m, 1H).	Nro. de CAS: 193269-78-2 8% LC-MS (Método analítico Q, 0-5,00 min 5-95% B): R_t = 2,38 min; MS (ESIpos): m/z = 271 $[M+H-Bu]^+$.
02-46	 **4–hidroxi–1–[(±)–oxan–3–il]–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (t, 3H), 1,53–1,75 (m, 2H), 1,75–1,88 (m, 2H), 3,28–3,44 (m, 3H), 3,65–3,77 (m, 2H), 3,85–3,95 (m, 1H), 3,95–4,00 (m, 1H), 4,00–4,06 (m, 1H), 4,16 (q, 2H).	Nro. de CAS: 675112-58-0 40% LC-MS (Método G): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 256 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-47	 **1–(1,1–dioxo–1lambda^6–tian–4–il)–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (t, 3H), 1,94–2,13 (m, 2H), 2,14–2,27 (m, 2H), 3,08 (br d, 2H), 3,36–3,47 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,19–4,40 (m, 1H), 11,35 (br s, 1H).	Nro. de CAS: 210240-20-3 66% LC-MS (Método G): R_t = 0,63 min; MS (ESIpos): m/z = 304 $[M+H]^+$
02-48	 **1–[1–(benciloxi)–2–metilpropan–2–il]–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 1,42 (s, 6H), 3,72 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,24–4,29 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 7,23–7,32 (m, 5H).	Intermediario 01-38 26% LC-MS (Método analítico T, 0-3,00 min 10-95% B): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 334 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-49	 **1–[(±)–1–(benciloxi)propan–2–il]–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 1,24 (d, 3H), 1,31 (t, 3H), 3,54–3,61 (m, 2H), 3,89–4,03 (m, 2H), 4,24–4,29 (m, 2H), 4,41–4,56 (m, 3H), 7,24–7,33 (m, 5H).	Intermediario 01-39 25% LC-MS (Método analítico K, 0-3,00 min 5-95% B): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m/z = 320 $[M+H]^+$.
02-50	 **4–hidroxi–1–{[(±)–oxetan–2–il]metil}–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, DMSO) δ [ppm]: 1,20 (t, 3H), 2,38–2,50 (m, 1H), 2,57–2,65 (m, 1H), 3,53–3,57 (m, 1H), 3,67–3,72 (m,1H), 4,00–4,18 (m, 4H), 4,35–4,40 (m, 1H), 4,47–4,52 (m, 1H), 4,86–4,92 (m, 1H), 11,35 (br, 1H).	Nro. de CAS: 882402-12-2 15% LC-MS (Método analítico Q, 0-3,00 min 5-95% B): R_t = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 242 $[M+H]^+$.

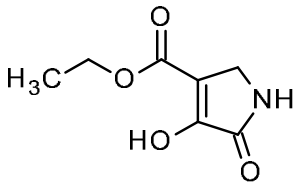
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-51	 **1–etil–4–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,10 (3 H), 1,21 (3 H), 3,40 (2 H), 3,94 (2 H), 4,14 (2 H), 8,74 (1 H).	Nro. de CAS: 75-04-7 69% LC-MS (Método G): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 200 $[M+H]^+$
02-52	 **4–hidroxi–5–oxo–1–[(3R)–oxolan–3–il]–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,86 – 2,05 (m, 1H), 2,11 – 2,29 (m, 1H), 3,63 – 3,72 (m, 2H), 3,78 (dd, 1H), 3,87 – 3,97 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 4,58 – 4,80 (m, 1H), 11,27 (s, 1H).	Nro. de CAS: 104530-79-2 40% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 242,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-53	 **4–hidroxi–5–oxo–1–[(3S)–oxolan–3–il]–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,91 – 2,01 (m, 1H), 2,15 – 2,26 (m, 1H), 3,62 – 3,71 (m, 2H), 3,78 (dd, 1H), 3,90 – 3,97 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 4,66 – 4,75 (m, 1H), 11,27 (s, 1H).	Nro. de CAS: 111769-26-7 46% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 242,0 $[M+H]^+$
02-54	 **4–hidroxi–5–oxo–1–fenil–2H–pirrol–3–carboxilato de etilo**	Nro. de CAS: 62-53-3
02-55	 **4-hidroxi-1-(3-metoxipropil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,34 (t, 3H), 1,88 (dt, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,32 (q, 2H).	Nro. de CAS: 5332-73-0 72% LC-MS (Método analítico A): Rt = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 243,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
02-56	 **4–hidroxi–1–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–3–carboxilato de etilo clorhidrato (1:1)** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,19 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,08 (q, 2H), 4,59 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,36 (s, 1H).	Nro. de CAS: 56622-54-9 31% LC-MS (Método analítico A): Rt = 0,45 min; MS (ESIpos): m/z = 277,0 [M+H]+.

Intermediario 02-57

4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

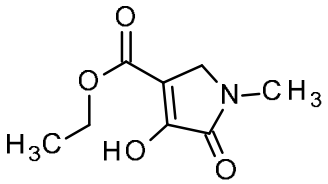


A una solución de clorhidrato del ácido etil-3-aminopropanoico (25,0 g, 0,16 mol) (Nro. de CAS: 4244-84-2) en etanol (800 ml) se agregaron oxalato de dietilo (23,8 g, 0,163 mol) y etóxido de sodio (recién preparado, 22,1 g, 0,33 mol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2,5 h. Después de enfriar hasta la rt, el solvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió nuevamente con agua (500 ml). Se agregó HCl diluido (2 M) para ajustar el valor de pH a 6 y la solución resultante se agitó a rt durante 30 min. El sólido precipitado se recolectó por filtración y la torta del filtro se secó al vacío para dar 15 g (44% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método analítico L, 0-1,20 min 5-95% B, 1,20-1,70 min 95% B): R_t = 0,54 min; MS (ESIpos): m/z = 172 $[M+H]^+$.

Intermediario 02-58

4-hidroxi-1-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

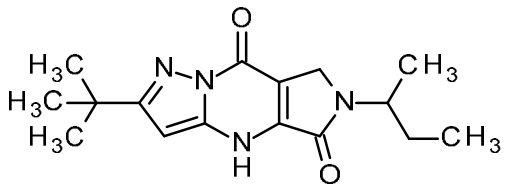


A una solución de N-metil-beta-alaninato de metilo (34 ml, 0,50 M, 17 mmol) en etanol (2 ml) se agregó etandioato de etilo (2,50 g, 17,1 mmol) y etóxido de sodio (6,4 ml, 21% en etanol, 17 mmol). La mezcla resultante se reflujó a 93°C bajo nitrógeno durante 3h y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, el residuo se absorbió en diclorometano / isopropanol 8,2, se lavó con agua (3 x), se secó y se evaporó para producir 438 mg de aceite que contenía una mezcla de 73% del compuesto de destino y 7% of 4-hidroxi-1-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo como subproducto.

LC-MS (Método G): R_t = 0,63 min; MS (ESIpos): m/z = 186 $[M+H]^+$; R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 172 $[M+H]^+$

Intermediario 03-01

6-[(±)-butan-2-il]-2-ter-butil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-5,8-diona



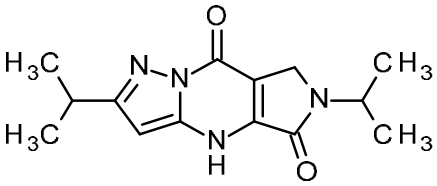
Una mezcla de etilo 1-sec-butil-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato (700 mg, 81%, 2,5 mmol) (intermediario 02-36) y 3-(ter-butil)-1H-pirazol-5-amina (347 mg, 2,5 mmol) (Nro. de CAS: 82560-12-1) en ácido acético glaciar (8 ml) se calentó hasta el reflujo durante 1 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción

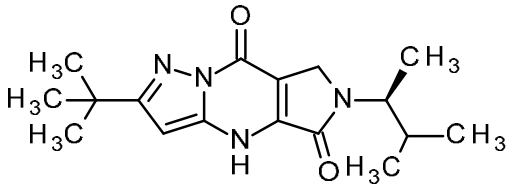
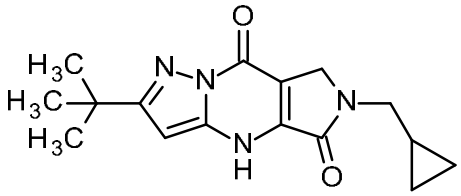
se dejó enfriar hasta la rt antes de concentrarse bajo presión reducida. El concentrado se trituró con etanol. El precipitado se aisló por filtración al vacío para producir 0,75 g (96% de rendimiento) del compuesto del título como polvo amarillo.

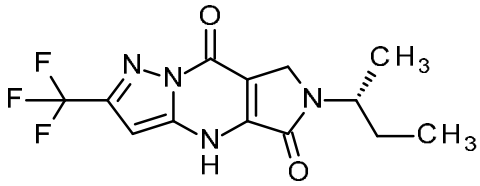
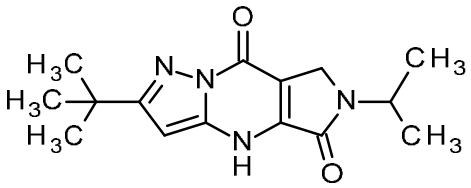
^{1}H RNM (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,81 (t, 3H), 1,22 - 1,26 (m, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,45 - 1,73 (m, 2H), 4,03 - 4,33 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 13,13 (s, 1H).

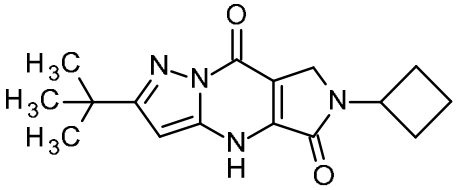
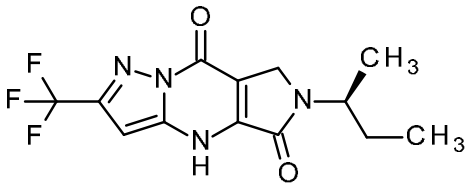
LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,00 min, MS (ESIpos): m/z = 303,40 $[M+H]^+$.

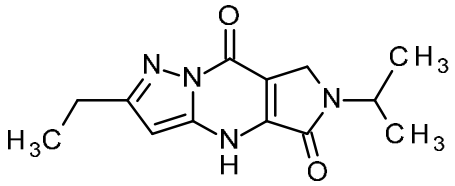
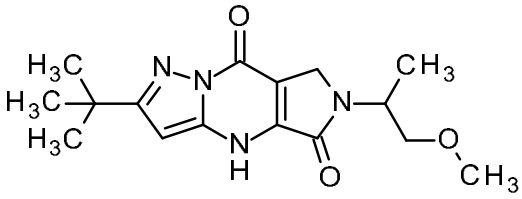
En analogía con el procedimiento descrito para el intermediario 03-01, se prepararon los siguientes intermediarios usando ácido acético y el bloque de construcción y los materiales de partida pirazol apropiados.

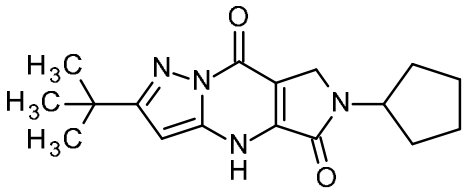
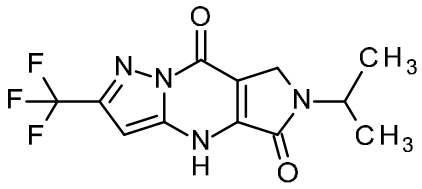
Ejemplo	**Estructura** **Nombre IUPAC** **^{1}H RNM**	**Sint. de Rendimiento** **LC-MS**
03-02	 **2,6–di(propan–2–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm] 13,20 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,39 – 4,34 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,00 (hept, 1H), 1,26 (d, 6H), 1,25 (d, 6H)	Intermediario 02-01 y Nro. de CAS: 56367-24-9 48% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 275 $[M+H]^+$.

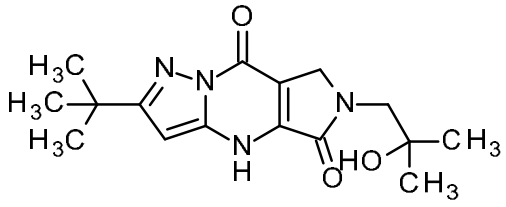
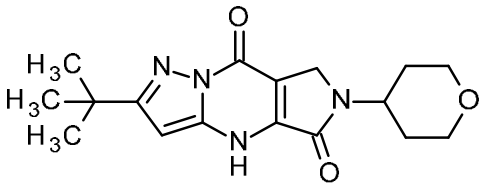
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-03	 **2–ter–butil–6–[(2S)–3–metilbutan–2–il]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,24 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,93 – 3,83 (m, 1H), 1,92 – 1,89 (m, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,26 (d, 3H), 0,97 (d, 3H), 0,78 (d, 3H).	Intermediario 02-02 y Nro. de CAS: 82560-12-1 51% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$.
03-04	 **2–ter–butil–6–(ciclopropilmetil)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,27 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,39 (d, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,09 (qq, 1H), 0,60 – 0,46 (m, 2H), 0,43 – 0,25 (m, 2H).	Intermediario 02-03 y Nro. de CAS: 82560-12-1 59% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$.

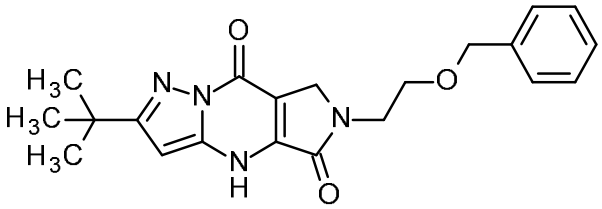
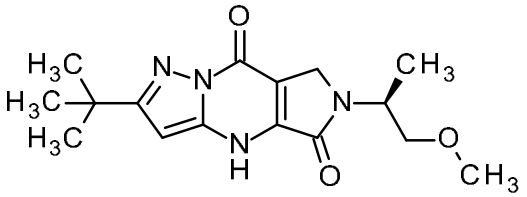
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-05	 **6–[(2R)–butan–2–il]–2–(trifluorometil)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,60 (s, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,18 – 4,11 (m, 1H), 1,74 – 1,50 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 0,82 (t, 3H).	Intermediario 02-04 y Nro. de CAS: 852443-61-9 53% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 315 $[M+H]^+$.
03-06	 **2–ter–butil–6–(propan–2–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm] 1,34 (d, 6H), 1,39 (s, 9H), 4,41 (s, 2H), 4,56 (hept, 1H), 6,16 (s, 1H).	Intermediario 02-01 y Nro. de CAS: 82560-12-1 63% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 289,05 $[M+H]^+$.

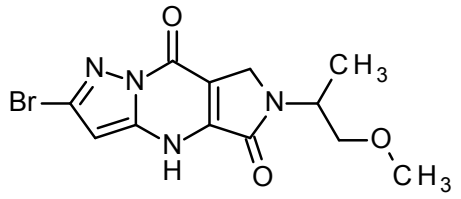
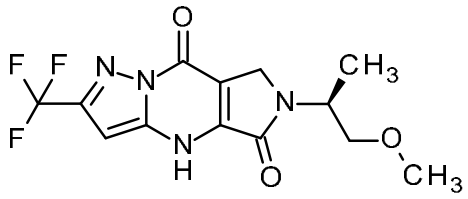
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-07	 **2–ter–butil–6–ciclobutil–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,22 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,67 (p, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,44 – 2,31 (m, 2H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 1,79 – 1,65 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).	Intermediario 02-05 y Nro. de CAS: 82560-12-1 65% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 301,00 $[M+H]^+$.
03-08	 **6–[(2S)–butan–2–il]–2–(trifluorometil)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,92 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,36 (q, 2H), 4,16 (h, 1H), 1,64 (dtt, 2H), 1,26 (d, 3H), 0,83 (t, 3H).	Intermediario 02-16 y Nro. de CAS: 852443-61-9 38% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 315 $[M+H]^+$.

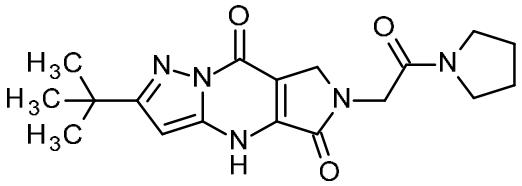
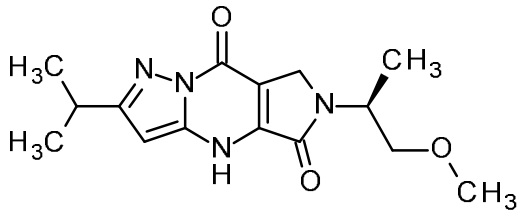
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-09	 **2–etil–6–(propan–2–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,24 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,41 – 4,31 (m, 3H), 2,69 (q, 2H), 1,27 – 1,22 (m, 9H).	Intermediario 02-01 y Nro. de CAS: 1904-24-1 68% LC-MS (Método analítico A) Rt = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 261 $[M+H]^+$.
03-10	 **2–ter–butil–6–[(±)–1–metoxipropan–2–il]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,26 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,48 – 4,39 (m, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 2H), 3,57 (dd, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,22 (d, 3H).	Intermediario 02-09 y Nro. de CAS: 82560-12-1 50% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 319 $[M+H]^+$.

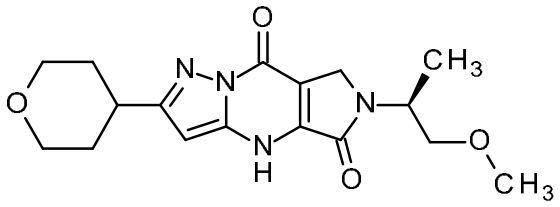
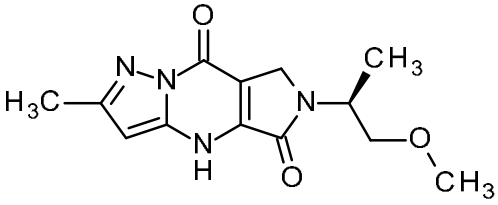
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-11	 **2–ter–butil–6–ciclopentil–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,24 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,49 (p, 1H), 4,36 (s, 2H), 1,94 – 1,85 (m, 2H), 1,79 – 1,67 (m, 4H), 1,63 – 1,55 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).	Intermediario 02-06 y Nro. de CAS: 82560-12-1 61% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,02 min, MS (ESIpos): m/z = 315 $[M+H]^+$
03-12	 **6–(propan–2–il)–2–(trifluorometil)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,90 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,40 – 4,33 (m, 1H), 1,27 (d, 6H).	Intermediario 02-01 y Nro. de CAS: 852443-61-9 74% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 301,0 $[M+H]^+$.

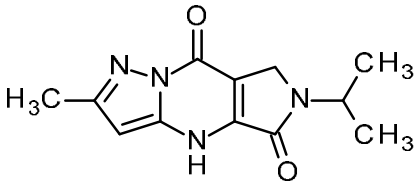
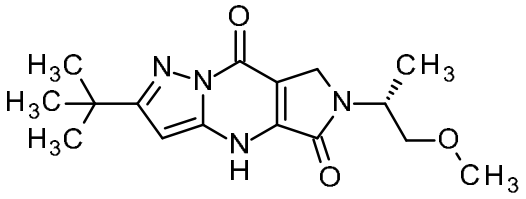
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-13	 **2–ter–butil–6–(2–hidroxi–2–metilpropil)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,24 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,13 (s, 6H).	Intermediario 02-14 y Nro. de CAS: 82560-12-1 30% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,87min; MS (ESIpos): m/z = 319 $[M+H]^+$.
03-14	 **2–ter–butil–6–(tetrahidro–2H–piran–4–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,29 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,22 (tt, 1H), 3,95 (dd, 2H), 3,49 – 3,42 (m, 2H), 1,86 (qd, 2H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).	Intermediario 02-07 y Nro. de CAS: 82560-12-1 57% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$.

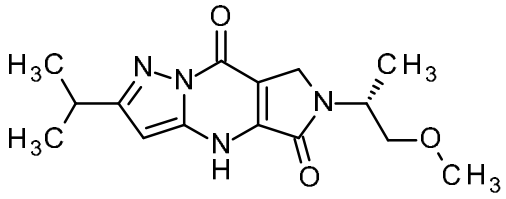
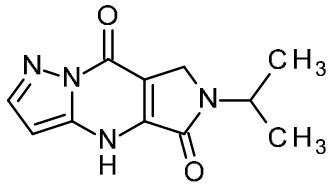
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-15	 **6–[2–(benciloxi)etil]–2–ter–butil–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,29 (s, 1H), 7,48 – 7,15 (m, 5H), 6,09 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,77 – 3,73 (m, 2H), 3,72 – 3,68 (m, 2H), 1,32 (s, 9H)	Intermediario 02-08 y Nro. de CAS: 82560-12-1 62% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 381,5 $[M+H]^+$
03-16	 **2–ter–butil–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,10 (s, 1H), 4,52 – 4,40 (m, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,57 (dd, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,22 (d, , 3H).	Intermediario 02-28 y Nro. de CAS: 82560-12-1 51% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 319 $[M+H]^+$.

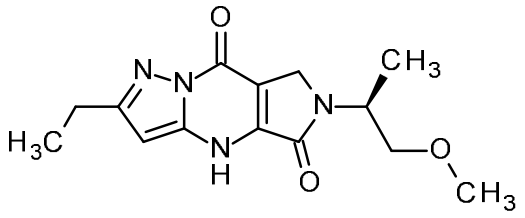
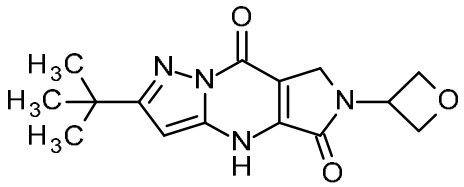
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-17	 **2–bromo–6–[(±)–1–metoxipropan–2–il]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,65 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,53 – 4,24 (m, 3H), 3,57 (dd, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,22 (d, 3H).	Intermediario 02-09 y Nro. de CAS: 1203705-55-8 55% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 341/$[M+H]^+$
03-18	 **6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–2–(trifluorometil)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,61 (s, 1H), 4,53 – 4,22 (m, 3H), 3,62 – 3,55 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,23 (d, 3H).	Intermediario 02-28 y Nro. de CAS: 852443-61-9 43% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$.

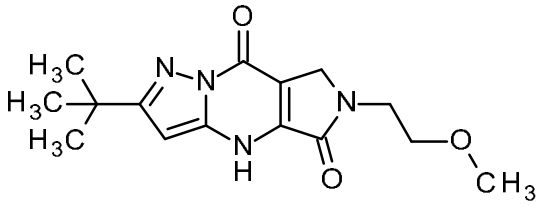
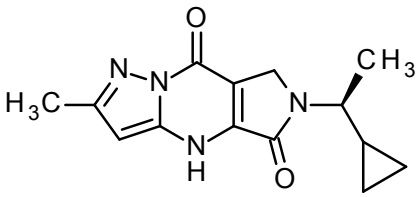
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-19	 **2–ter–butil–6–[2–oxo–2–(pirrolidin–1–il)etil]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, Metanol–d4) δ [ppm]: 6,24 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).	Intermediario 02-10 y Nro. de CAS: 82560-12-1 58% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$.
03-20	 **6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–2–(propan–2–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,06 (s, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,33 (d, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 1,33 – 1,16 (m, 9H).	Intermediario 02-28 y Nro. de CAS: 56367-24-9 55% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 305 $[M+H]^+$.

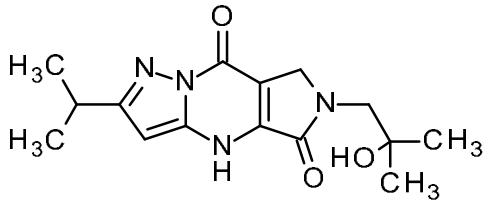
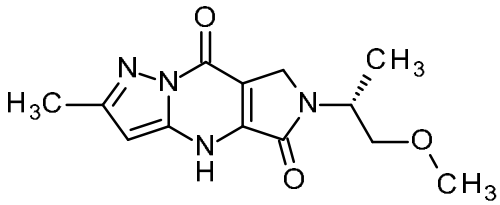
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-21	 **6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–2–(tetrahidro–2H–piran–4–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ 6,09 (s, 1H), 4,45 – 4,24 (m, 3H), 3,94 – 3,88 (m, 2H), 3,56 (dd, 1H), 3,49 – 3,41 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,96 (tt, 1H), 1,89 – 1,83 (m, 2H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 1,22 (d, 3H).	Intermediario 02-28 e Intermediario 01-25 81% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 347 $[M+H]^+$.
03-22	 **6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–2–metil–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,23 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,54 – 4,22 (m, 3H), 3,57 (dd, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,22 (d, 3H).	Intermediario 02-28 y Nro. de CAS: 113402-89-4 67% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 277 $[M+H]^+$.

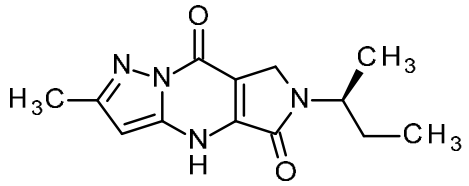
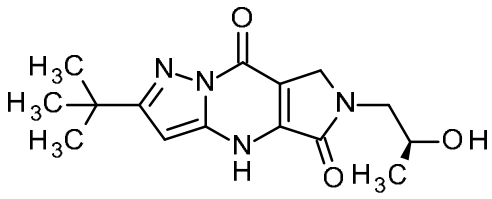
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-23	 **2–metil–6–(propan–2–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm] 13,19 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,39 – 4,30 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,25 (d, 6H).	Intermediario 02-01 y Nro. de CAS: 113402-89-4 54% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 247 $[M+H]^{+\cdot}$
03-24	 **2–ter–butil–6–[(2R)–1–metoxipropan–2–il]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,08 (s, 1H), 4,47 – 4,39 (m, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 2H), 3,56 (dd, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,25 – 1,19 (m, 3H).	Intermediario 02-15 y Nro. de CAS: 82560-12-1 60% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 319,10 $[M+H]^+$.

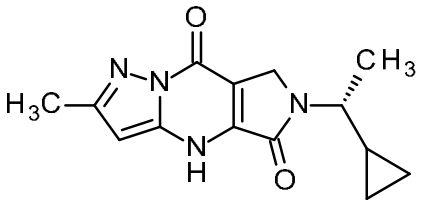
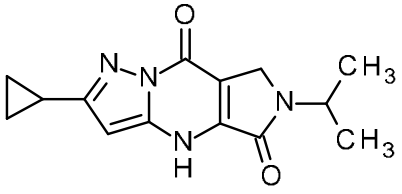
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-25	 **6–[(2R)–1–metoxipropan–2–il]–2–(propan–2–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm] 5,97 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,58 – 4,51 (m, 1H), 4,47 – 4,34 (m, 2H), 3,54 – 3,43 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 1,33 – 1,29 (m, 9H).	Intermediario 02-15 y Nro. de CAS: 56367-24-9 95% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 363,1 $[M+H]^+$.
03-26	 **6–(propan–2–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,39 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,42 – 4,31 (m, 3H), 1,27 (d, 6H).	Intermediario 02-01 y Nro. de CAS: 29212-73-5 63% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 232,9 $[M+H]^+$.

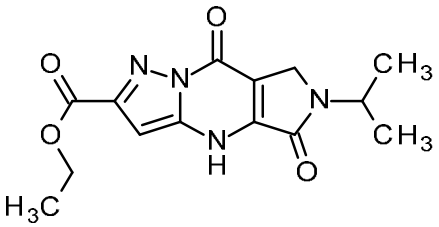
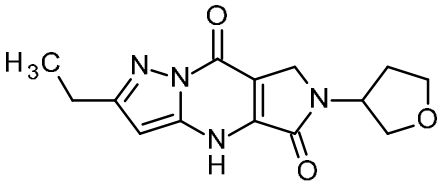
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-27	 **2–etil–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,06 (s, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 1H), 4,33 (d, 2H), 3,63 – 3,45 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,69 (q, 2H), 1,24 (m, 6H).	Intermediario 02-28 y Nro. de CAS: 1904-24-1 46% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 291 $[M+H]^+$.
03-28	 **2–ter–butil–6–(oxetan–3–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,27 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,37 (p, 1H), 4,90 (t, 2H), 4,85 – 4,73 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 1,32 (s, 9H).	Intermediario 02-11 y Nro. de CAS: 82560-12-1 30% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$.

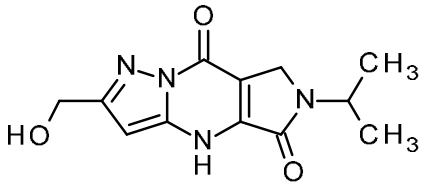
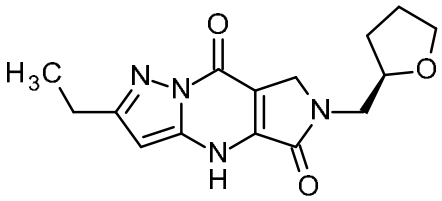
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-29	 **2–ter–butil–6–(2–metoxietil)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,26 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).	Intermediario 02-12 y Nro. de CAS: 82560-12-1 70% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 305 $[M+H]^+$.
03-30	 **6–[(1S)–1–ciclopropiletil]–2–metil–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,18 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,57 – 3,48 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,23 – 1,14 (m, 1H), 0,61 – 0,52 (m, 1H), 0,46 – 0,35 (m, 2H), 0,29 – 0,19 (m, 1H).	Intermediario 02-13 y Nro. de CAS: 113402-89-4 60% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 273,0 $[M+H]^+$.

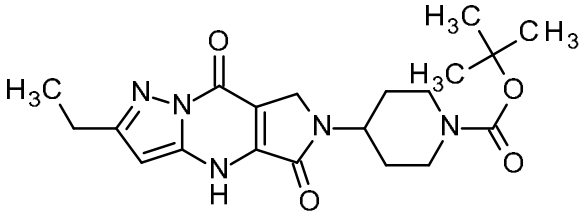
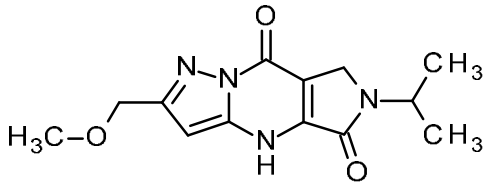
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-31	 **6–(2–hidroxi–2–metilpropil)–2–(propan–2–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,22 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,02 (hept, 1H), 1,27 (d, 6H), 1,13 (s, 6H).	Intermediario 02-14 y Nro. de CAS: 56367-24-9 18% LC-MS (Método analítico A) Rt = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 305 $[M+H]^+$.
03-32	 **6–[(2R)–1–metoxipropan–2–il]–2–metil–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,23 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,47 – 4,40 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,22 (d, 3H).	Intermediario 02-15 y Nro. de CAS: 113402-89-4 39% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,76 min, MS (ESIpos): m/z = 277,0 $[M+H]^+$

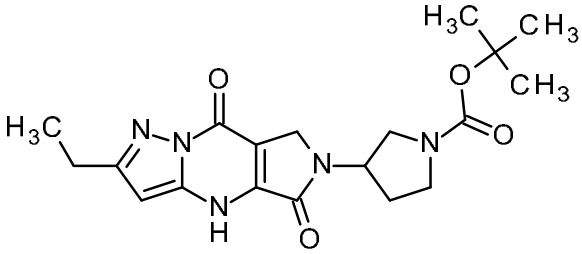
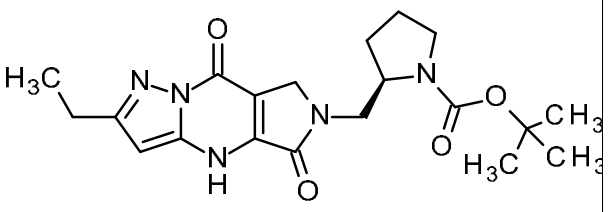
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-33	 **6–[(2S)–butan–2–il]–2–metil–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,19 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,39 – 4,19 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,24 (d, 3H), 0,82 (t, 3H).	Intermediario 02-16 y Nro. de CAS: 113402-89-4 49% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 261 $[M+H]^+$.
03-34	 **2–ter–butil–6–[(2S)–2–hidroxipropil]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,20 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,96 – 4,85 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,00 – 3,89 (m, 1H), 3,50 – 3,39 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,08 (d, 3H).	Intermediario 02-17 y Nro. de CAS: 82560-12-1 31% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 305 $[M+H]^+$.

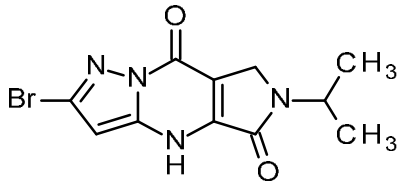
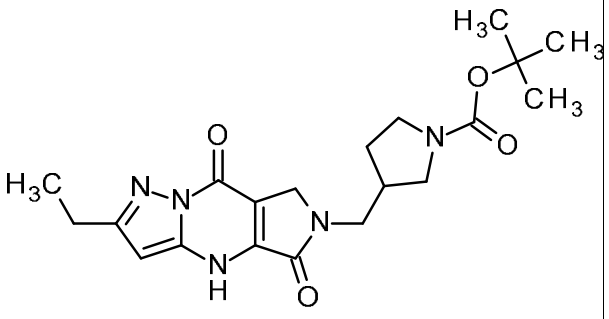
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-35	 **6–[(1R)–1–ciclopropiletil]–2–metil–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 12,95 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,38 – 3,20 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,07 (d, 3H), 1,01 – 0,86 (m, 1H), 0,33 (m, 1H), 0,17 (m, 2H), 0,03 (m, 1H).	Intermediario 02-18 y Nro. de CAS: 113402-89-4 53% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 273 $[M+H]^+$.
03-36	 **2–ciclopropil–6–(propan–2–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H–RNM (400 MHz, DMSO–d6): δ [ppm]: 0,80–0,83 (m, 2H), 0,89–0,91 (m, 2H), 1,20 (d, 6H), 1,90–1,96 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,33–4,40 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 7,20 (br, 1H).	Intermediario 02-01 y Nro. de CAS: 175137-46-9 43% LC-MS (Método analítico K, 0-2,5 min 5-30% B, 2,5-3,2 min 30-95% B, 3,2-4,2 min 95% B): R_t = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 273 $[M+H]^+$.

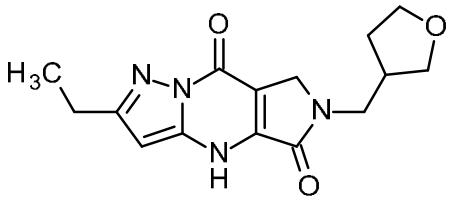
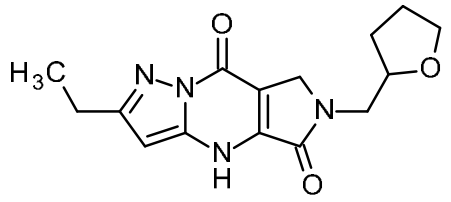
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-37	 **5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxilato de etilo** ^{1}H–RNM (300 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 1,34 (d, 6H), 1,41 (t, 3H), 4,34–4,40 (m, 4H), 4,51–4,57 (m, 1H), 6,76 (s, 1H).	Intermediario 02-01 y Nro. de CAS: 105434-90-0 79% LC-MS (Método analítico L, 0-1-1 min 10-100% B, 1,1-1,7 min 100% B): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 305 $[M+H]^+$.
03-38	 **2–etil–6–[(±)–tetrahidrofuran–3–il]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H–RNM (400 MHz, DMSO–d6): δ [ppm]: 1,21 (t, 3H), 2,01–2,12 (m, 1H), 2,23–2,31 (m, 1H), 2,66–2,71 (m, 2H), 3,68–3,77 (m, 2H), 3,85–3,88 (m, 1H), 3,97–4,03 (m, 1H), 4,33–4,43 (m, 2H), 4,82–4,87 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 13,28 (br, 1H).	Intermediario 02-19 y Nro. de CAS: 1904-24-1 2% LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,7 min 95% B): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$.

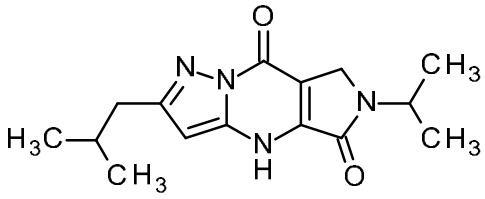
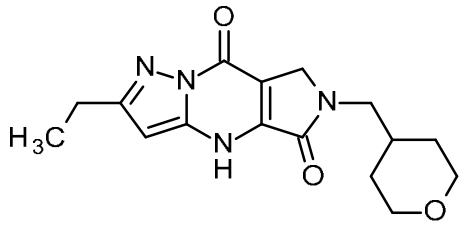
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-39	 **2–(hidroximetil)–6–(propan–2–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm]: 1,25 (d, 6H), 4,36 (s, 2H), 4,53–4,60 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,35 (s,1H).	Intermediario 02-01 e Intermediario 01-14 98% LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,7 min 95% B): R_t = 0,64 min; MS (ESIpos): m/z = 263 $[M+H]^+$.
03-40	 **2–etil–6–[(2R)–tetrahidrofuran–2–ilmetil]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD3OD): δ [ppm]: 1,31 (t, 3H), 1,63–1,70 (m, 1H), 1,91–1,97 (m, 2H), 2,03–2,09 (m, 1H), 2,80 (q, 2H), 3,58–3,63 (m, 1H), 3,73–3,79 (m, 2H), 3,88–3,93 (m, 1H), 4,14–4,19 (m, 1H), 4,46–4,60 (m, 2H), 6,16 (s, 1H).	Intermediario 02-20 y Nro. de CAS: 1904-24-1 1% LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,7 min 95% B): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$.

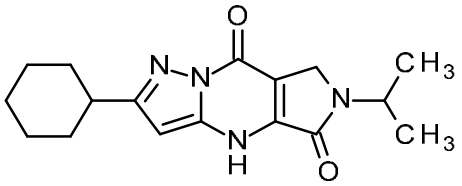
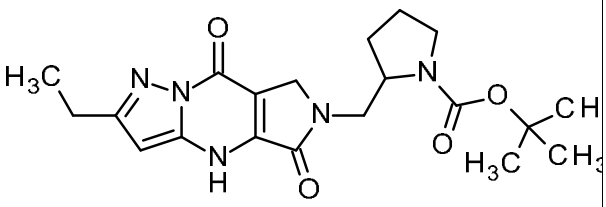
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-41	 **4–(2–etil–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm]: 1,33 (t, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,79–1,83 (m, 2H), 1,85–1,91 (m, 2H), 2,80 (q, 2H), 2,85–2,98 (m, 2H), 4,24–4,29 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,19 (s, 1H).	Intermediario 02-21 69% LC-MS (Método analítico K, 0-1,25 min 10-95% B, 1,25-1,75 min 95% B): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 402 $[M+H]^+$.
03-42	 **2–(metoximetil)–6–(propan–2–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H–RNM (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm]: 1,33 (d, 6H), 3,40 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,52–4,55 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,30 (s, 1H).	Intermediario 02-01 e Intermediario 01-12 21% LC-MS (Método analítico K, 0-1,2 min 5-95% B, 1,2-1,7 min 95% B): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m/z = 277 $[M+H]^+$.

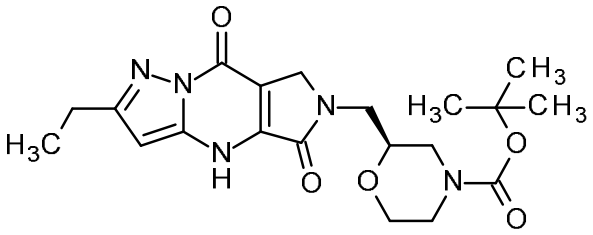
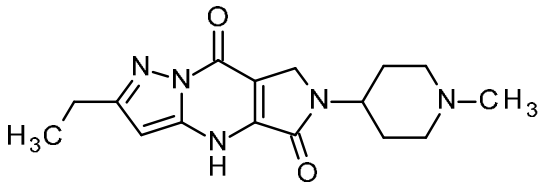
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-43	 **(±)–3–(2–etil–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il)pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H–RNM (300 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,13–2,15 (m, 2H), 2,65 (q, 2H), 3,31–3,36 (m, 2H), 3,43–3,55 (m, 2H), 4,22–4,28 (m, 2H), 4,64–4,73 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,35 (br, 1H).	Intermediario 02-22 y Nro. de CAS: 1904-24-1 66% LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,7 min 95% B): R_t = 1,41 min; MS (ESIpos): m/z = 388 $[M+H]^+$
03-44	 **(2R)–2–[(2–etil–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il)metil]pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD3OD) δ [ppm]: 1,25–1,40 (m, 12H), 1,86–2,03 (m, 4H), 2,78 (q, 2H), 3,38–3,40 (m, 2H), 3,56–3,80 (m, 2H), 4,15–4,25 (m, 1H), 4,37–4,62 (m, 2H), 6,17 (s, 1H).	Intermediario 02-23 y Nro. de CAS: 1904-24-1 38% LC-MS (Método analítico K, 0-1,1 min 5-100% B, 1,1-1,8 min 100% B): R_t = 2,53 min; MS (ESIpos): m/z = 402 $[M+H]^+$.

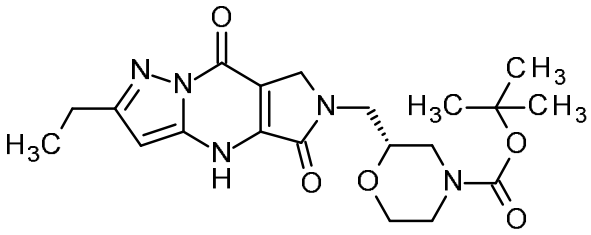
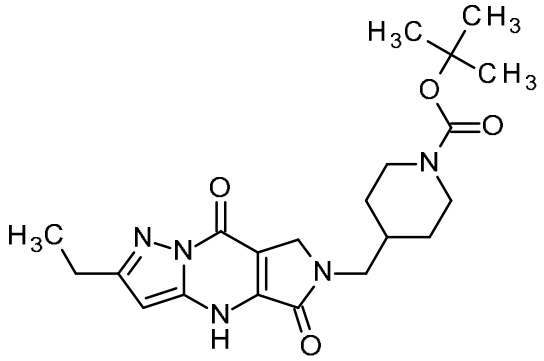
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-45	 **2–bromo–6–(propan–2–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,25 (d, 6H), 4,31–4,39 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 13,64 (br s, 1H).	Intermediario 02-01 y Nro. de CAS: 1203705-55-8 71% LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 311 $[M+H]^+$.
03-46	 **(±)–3–[(2–etil–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il)metil]pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD3OD) δ [ppm]: 1,21 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,61–1,63 (m, 1H), 1,93–1,95 (m, 1H), 2,57–2,60 (m, 1H), 2,68 (q, 2H), 3,00–3,02 (m, 1H), 3,20–3,24 (m, 1H), 3,38–3,41 (m, 2H), 3,53–3,55 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,06 (s, 1H).	Intermediario 02-29 y Nro. de CAS: 1904-24-1 1% LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,6 min 95% B): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 402 $[M+H]^+$.

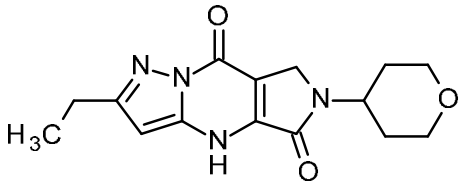
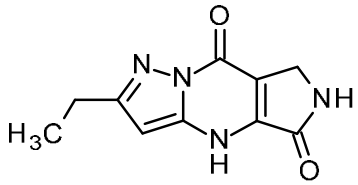
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-47	 **2–etil–6–[(±)–tetrahidrofuran–3–ilmetil]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H–RNM (400 MHz, DMSO–d6): δ [ppm]: 1,19–1,26 (m, 3H), 1,53–1,62 (m, 1H), 1,96–2,00 (m, 1H), 2,62–2,70 (m, 3H), 3,32–3,33 (m, 1H), 3,42–3,45 (m, 1H), 3,50–3,52 (m, 1H), 3,56–3,60 (m, 1H), 3,62–3,69 (m, 2H), 4,30–4,39 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 7,13 (s, 1H).	Intermediario 02-24 y Nro. de CAS: 1904-24-1 81% LC-MS (Método analítico K, 0-1,2 min 10-95% B, 1,2-1,7 min 95% B): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$.
03-48	 **2–etil–6–[(±)–tetrahidrofuran–2–ilmetil]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD3OD) δ [ppm]: 1,31 (t, 3H), 1,61–1,69 (m, 1H), 1,89–1,97 (m, 2H), 2,03–2,11 (m, 1H), 2,82 (q, 2H), 3,58–3,63 (m, 1H), 3,73–3,79 (m, 2H), 3,88–3,93 (m, 1H), 4,14–4,20 (m, 1H), 4,46–4,59 (m, 2H), 6,16 (s, 1H).	Intermediario 02-25 y Nro. de CAS: 1904-24-1 1% LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-100% B, 2,0-2,8 min 100% B): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

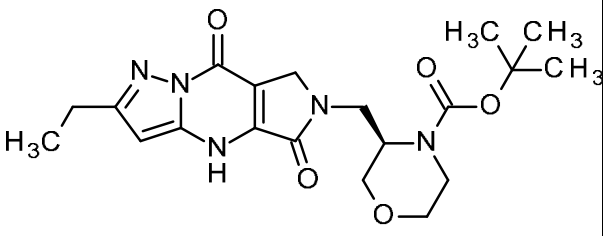
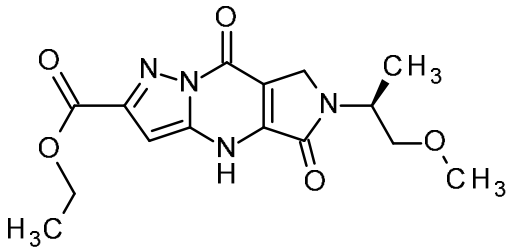
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-49	 **2–(2–metilpropil)–6–(propan–2–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,91 (d, 6H), 1,24 (d, 6H), 1,91–2,03 (m, 1H), 2,52–2,55 (m, 2H), 4,30–4,40 (m, 3H), 6,02 (s, 1H), 13,27 (br s, 1H).	Intermediario 02-01 y Nro. de CAS: 1000896-88-7 63% LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$.
03-50	 **2–etil–6–(tetrahidro–2H–piran–4–ilmetil)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 11,42 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,04 – 3,95 (m, 2H), 3,58 (d, 2H), 3,39 (td, 2H), 2,85 (q, 2H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,62 (s, 2H), 1,45 (qd, 2H), 1,34 (t, 3H).	Intermediario 02-31 y Nro. de CAS: 1904-24-1 47% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$.

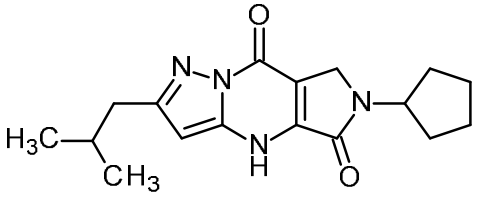
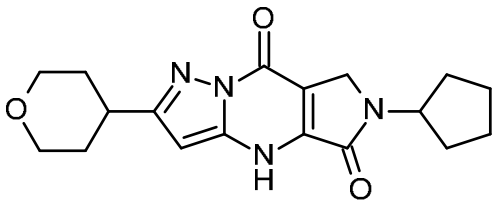
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-51	 **2–ciclohexil–6–(propan–2–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 1,30–1,51 (m, 4H), 1,64–1,80 (m, 4H), 1,89–1,97 (m, 2H), 2,62–2,76 (m, 1H), 4,29–4,38 (m, 3H), 6,03 (s, 1H), 13,28 (br s, 1H).	Intermediario 02-01 e Intermediario 01-17 73% LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 315 $[M+H]^+$
03-52	 **(±)–2–[(2–etil–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il)metil]pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD3OD) δ [ppm]: 1,28–1,40 (m, 12H), 1,83–2,05 (m, 4H), 2,80 (q, 2H), 3,40–3,42 (m, 2H), 3,57–3,82 (m, 2H), 4,18–4,25 (m, 1H), 4,39–4,64 (m, 2H), 6,18–6,19 (m, 1H).	Intermediario 02-30 y Nro. de CAS: 1904-24-1 1% LC-MS (Método analítico K, 0-3,5 min 5-50% B, 3,5-4,2 min 50-95% B, 4,2-4,7 min 95% B): R_t = 2,51 min; MS (ESIpos): m/z = 402 $[M+H]^+$

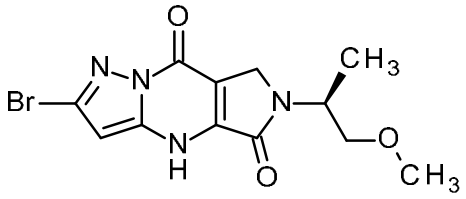
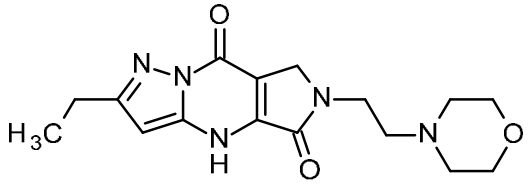
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-53	 **(2S)–2–[(2–etil–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il)metil]morfoline–4–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,30 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,50 – 4,36 (m, 2H), 3,88 – 3,75 (m, 2H), 3,73 – 3,63 (m, 3H), 3,63 – 3,56 (m, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,76 – 2,61 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,24 (t, 3H).	Intermediario 02-26 y Nro. de CAS: 1904-24-1 50% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 418,15 $[M+H]^+$.
03-54	 **2–etil–6–(1–metilpiperidin–4–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona**	Intermediario 02-27 y Nro. de CAS: 1904-24-1 1% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,47 min; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$.

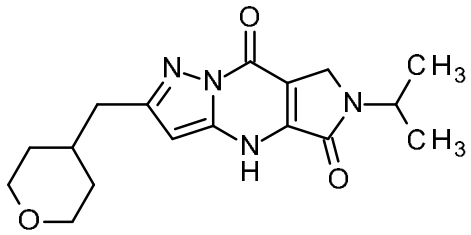
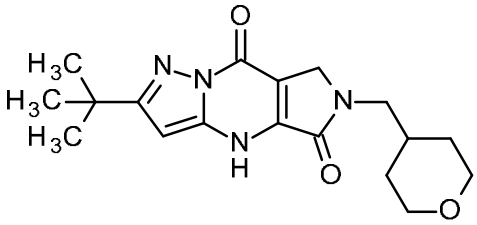
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-55	 **(2R)–2–[(2–etil–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il)metil]morfoline–4–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,33 (t, 3H), 1,46 (s, 9H), 2,57 – 2,77 (m, 1H), 2,84 (q, 2H), 2,88 – 3,04 (m, 1H), 3,48 (td, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,67 – 3,74 (m, 1H), 3,76 – 4,25 (m, 4H), 4,57 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 6,11 (s, 1H).	Intermediario 02-32 y Nro. de CAS: 1904-24-1 28% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$.
03-56	 **4–[(2–etil–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il)metil]piperidin–1–carboxilato de ter–butilo**	Intermediario 02-33 y Nro. de CAS: 1904-24-1 2% LC-MS (Método analítico K, 0-1,1 min 10-100% B, 1,1-1,7 min 100% B): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$.

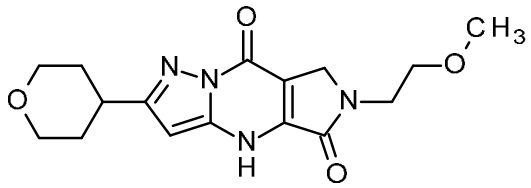
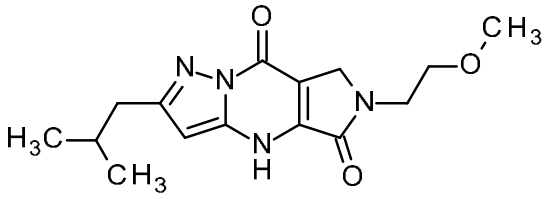
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-57	 **2–etil–6–(tetrahidro–2H–piran–4–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,70 (br dd, 2H), 1,85 (qd, 2H), 2,68 (q, 2H), 3,40–3,48 (m, 2H), 3,94 (dd, 2H), 4,21 (tt, 1H), 4,38 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 13,34 (br s, 1H).	Intermediario 02-07 y Nro. de CAS: 1904-24-1 59% LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,67 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$.
03-58	 **2–etil–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm] 1,24 (t, 3H), 2,69 (q, 2H), 4,25 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).	Intermediario 02-57 y Nro. de CAS: 1904-24-1 55% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,64 min, MS (ESIPos): m/z = 218,95 $[M+H]^+$

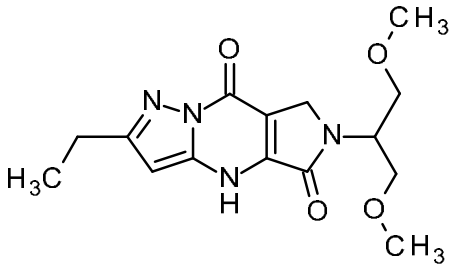
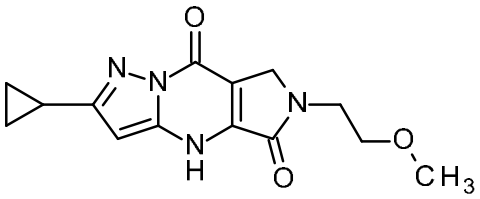
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-59	 **(3R)–3–[(2–etil–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il)metil]morfoline–4–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,24 – 1,41 (m, 12H), 2,87 (q, 2H), 3,46 – 4,01 (m, 7H), 4,19 – 4,88 (m, 4H), 6,20 (s, 1H), 11,40 (s, 1H).	Intermediario 02-34 y Nro. de CAS: 1904-24-1 4% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,93 min, MS (ESIPos): m/z = 418,05 [M+H]
03-60	 **6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,40 (d, 3H), 1,42 (t, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,59 (d, 2H), 4,46 (q, 2H), 4,52 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,66 – 4,75 (m, 1H), 6,84 (s, 1H).	Intermediario 02-28 y Nro. de CAS: 105434-90-0 45% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 335 $[M+H]^+$.

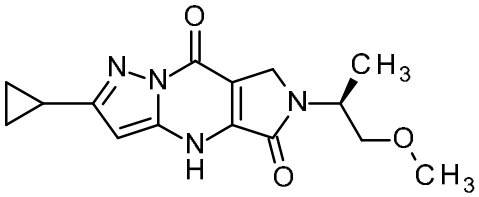
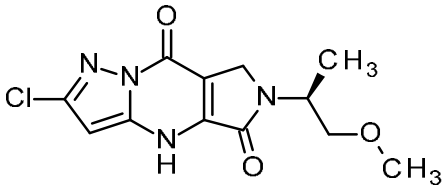
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-61	 **6–ciclopentil–2–(2–metilpropil)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,91 (d, 6H), 1,54–1,64 (m, 2H), 1,64–1,81 (m, 4H), 1,85–1,93 (m, 2H), 1,98 (dt, 1H), 2,52–2,55 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,45–4,54 (m, 1H), 6,02 (s, 1H).	Intermediario 02-06 y Nro. de CAS: 1000896-88-7 23% LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 315 $[M+H]^+$.
03-62	 **6–ciclopentil–2–(tetrahidro–2H–piran–4–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,55–1,79 (m, 8H), 1,83–1,93 (m, 4H), 2,95 (tt, 1H), 3,45 (td, 2H), 3,92 (dt, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,49 (quin, 1H), 6,08 (s, 1H), 13,29 (br s, 1H).	Intermediario 02-06 e Intermediario 01-20 11% LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$.

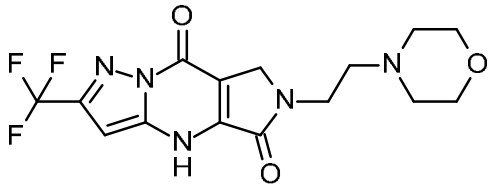
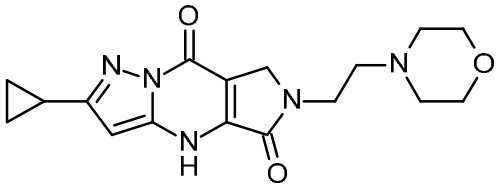
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-63	 **2–bromo–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (d, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,44 (dd, 1H), 3,57 (dd, 1H), 4,28 – 4,48 (m, 3H), 6,34 (s, 1H), 13,66 (s, 1H).	Intermediario 02-28 y Nro. de CAS: 1203705-55-8 67% LC-MS (Método analítico B): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 340,8 $[M+H]^+$.
03-64	 **2–etil–6–[2–(morfolin–4–il)etil]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,89–1,92 (m, 4H), 2,68 (q, 2H), 3,43 (br s, 4H), 3,76 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,08 (s, 1H).	Intermediario 02-35 y Nro. de CAS: 1904-24-1 70% LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,46 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$.

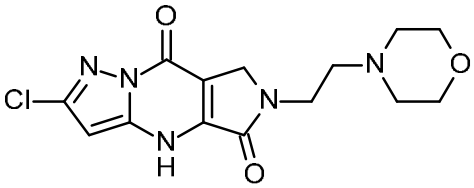
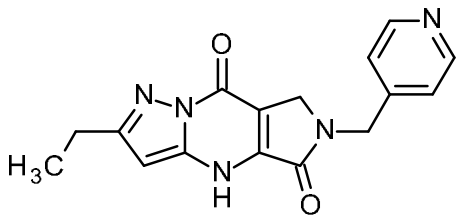
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-65	 **6–(propan–2–il)–2–(tetrahidro–2H–piran–4–ilmetil)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm] 1,02 – 1,39 (m, 8H), 1,47 – 1,65 (m, 2H), 1,76 – 2,01 (m, 1H), 2,57 (d, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,76 – 3,88 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,28 – 4,45 (m, 1H), 5,93 (s, 1H).	Intermediario 02-01 e Intermediario 01-26 46% LC-MS (Método analítico B): Rt = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$
03-66	 **2–ter–butil–6–(tetrahidro–2H–piran–4–ilmetil)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,09 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,87 – 3,80 (m, 2H), 3,42 (d, 2H), 3,28 (td, 3H), 1,58 – 1,50 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,27 – 1,15 (m, 3H).	Intermediario 02-31 y Nro. de CAS: 82560-12-1 63% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$.

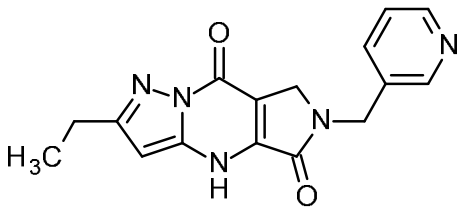
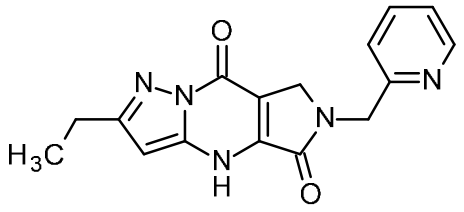
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-67	 **6–(2–metoxietil)–2–(oxan–4–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona**	Intermediario 02-12 e Intermediario 01-25 8% LC-MS (Método G): R_t = 0,65 min; MS (ESIpos): m/z = 333 $[M+H]^+$
03-68	 **6–(2–metoxietil)–2–(2–metilpropil)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H–RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,853 (1,64), 0,863 (0,60), 0,869 (1,72), 0,879 (0,59), 0,899 (15,90), 0,915 (16,00), 1,035 (0,47), 1,052 (0,96), 1,069 (0,52), 1,240 (0,62), 1,907 (3,95), 1,957 (1,65), 1,962 (0,84), 1,979 (0,96), 1,995 (0,74), 2,522 (4,52), 2,539 (4,13), 3,228 (0,87), 3,230 (1,12), 3,301 (0,40), 3,311 (0,59), 3,558 (1,38), 3,571 (3,33), 3,585 (2,23), 3,679 (1,88), 3,692 (2,74), 3,705 (1,18), 4,392 (6,60), 6,028 (4,87).	Intermediario 02-12 y Nro. de CAS: 1000896-88-7 49% LC-MS (Método G): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 305 $[M+H]^+$

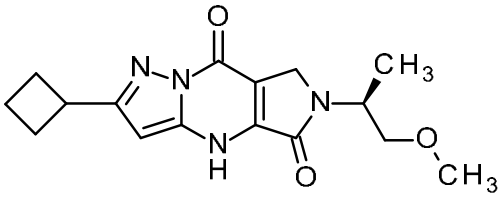
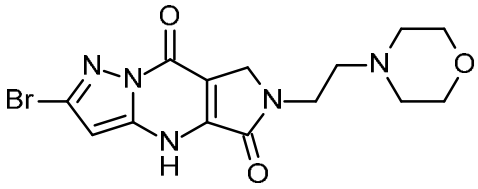
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-69	 **6–(1,3–dimetoxipropan–2–il)–2–etil–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona**	Intermediario 02-37 y Nro. de CAS: 1904-24-1 57% LC-MS (Método G): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$
03-70	 **2–ciclopropil–6–(2–metoxietil)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 0,85 – 0,97 (m, 2H), 0,97 – 1,11 (m, 2H), 2,05 – 2,22 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 4,58 (s, 2H), 5,92 (s, 1H).	Intermediario 02-12 y Nro. de CAS: 175137-46-9 60% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$.

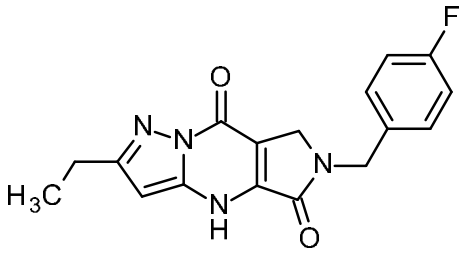
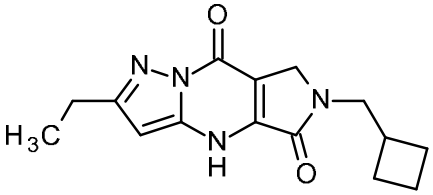
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-71	 **2–ciclopropil–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 0,87 – 0,97 (m, 2H), 0,98 – 1,10 (m, 2H), 1,37 (d, 3H), 2,06 – 2,22 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,56 (d, 2H), 4,36 – 4,48 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,63 (q, 1H), 5,92 (s, 1H).	Intermediario 02-28 y Nro. de CAS: 175137-46-9 73% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$.
03-72	 **2–cloro–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (d, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,40 – 3,65 (m, 2H), 4,25 – 4,52 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 13,70 (s, 1H).	Intermediario 02-28 y Nro. de CAS: 916211-79-5 26% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 296,8 $[M+H]^+$.

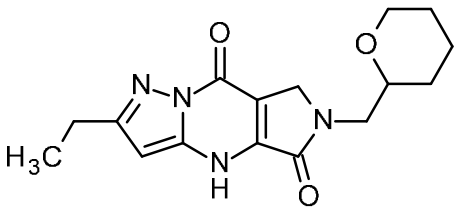
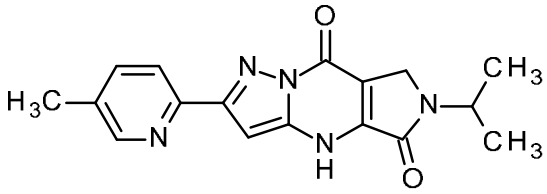
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-73	 **6–[2–(morfolin–4–il)etil]–2–(trifluorometil)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 3,02 – 3,19 (m, 2H), 3,44 – 3,58 (m, 4H), 3,80 – 3,96 (m, 4H), 3,99 (t, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 11,28 (s, 1H).	Intermediario 02-35 y Nro. de CAS: 852443-61-9 66% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,67 min; MS (ESIpos): m/z = 371,9 $[M+H]^+$.
03-74	 **2–ciclopropil–6–[2–(morfolin–4–il)etil]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,76 – 0,86 (m, 2H), 0,91 – 1,04 (m, 2H), 1,98 – 2,07 (m, 1H), 3,06 – 3,18 (m, 2H), 3,43 – 3,56 (m, 4H), 3,76 – 3,97 (m, 6H), 4,45 (s, 2H), 5,96 (s, 1H).	Intermediario 02-35 y Nro. de CAS: 175137-46-9 70% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,62 min; MS (ESIpos): m/z = 344,0 $[M+H]^+$.

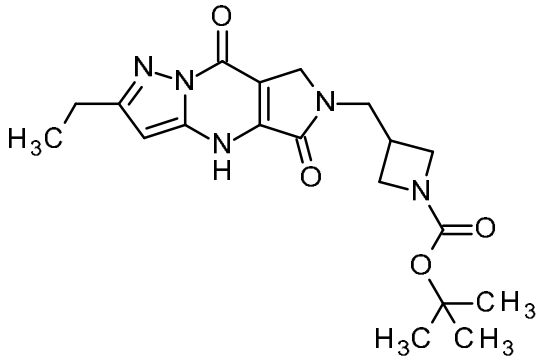
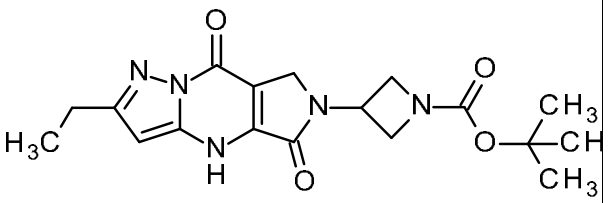
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-75	 **2–cloro–6–[2–(morfolin–4–il)etil]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 3,00 – 3,22 (m, 2H), 3,41 – 3,58 (m, 4H), 3,74 – 4,07 (m, 6H), 4,49 (s, 2H), 6,33 (s, 1H).	Intermediario 02-35 y Nro. de CAS: 916211-79-5 64% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,46 min; MS (ESIpos): m/z = 337,9 $[M+H]^+$.
03-76	 **2–etil–6–[(piridin–4–il)metil]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (t, 3H), 2,70 (q, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 8,55 (d, 2H), 13,32 (s, 1H).	Intermediario 02-38 y Nro. de CAS: 1904-24-1 10% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m/z = 309,9 $[M+H]^+$.

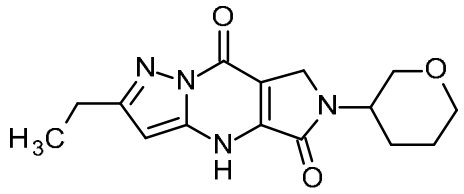
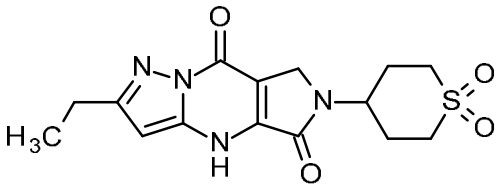
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-77	 **2–etil–6–[(piridin–3–il)metil]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 2,64 (q, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 7,34 – 7,42 (m, 1H), 7,67 – 7,72 (m, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H).	Intermediario 02-39 y Nro. de CAS: 1904-24-1 10% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,63 min; MS (ESIpos): m/z = 309,9 $[M+H]^+$.
03-78	 **2–etil–6–[(piridin–2–il)metil]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (t, 3H), 2,70 (q, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,79 – 7,84 (m, 1H), 8,55 (d, 1H).	Intermediario 02-40 y Nro. de CAS: 1904-24-1 10% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 309,9 $[M+H]^+$.

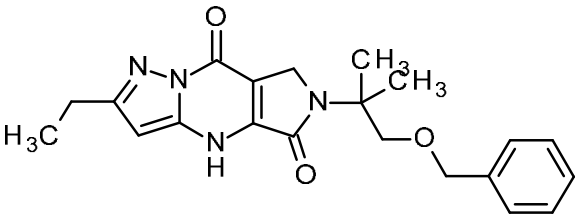
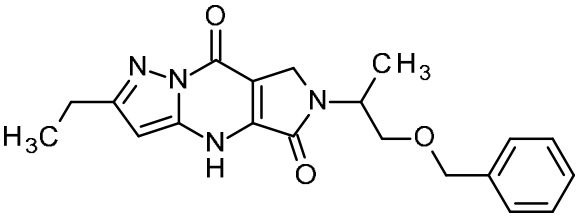
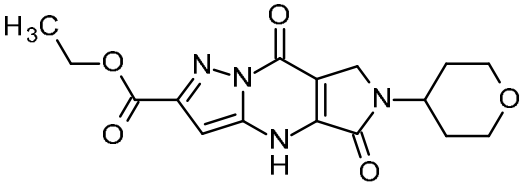
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-79	 **2–ciclobutil–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) [ppm]: 1,39 (d, 3H), 1,85 – 2,00 (m, 1H), 2,01 – 2,20 (m, 1H), 2,23 – 2,51 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,58 (d, 2H), 3,67 – 3,82 (m, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,61 – 4,73 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 11,49 (s, 1H).	Intermediario 02-28 y Nro. de CAS: 326827-21-8 69% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$.
03-80	 **2–bromo–6–[2–(morfolin–4–il)etil]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 3,06 – 3,18 (m, 2H), 3,43 – 3,53 (m, 4H), 3,84 – 4,00 (m, 6H), 4,49 (s, 2H), 6,38 (s, 1H).	Intermediario 02-35 y Nro. de CAS: 1203705-55-8 92% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,48 min; MS (ESIpos): m/z = 381,9 $[M+H]^+$.

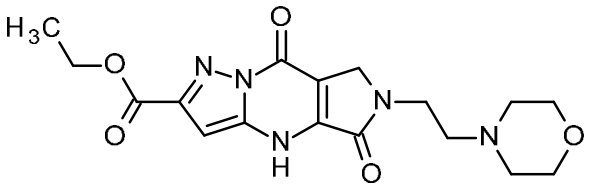
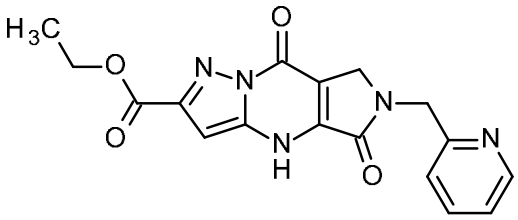
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-81	 **2–etil–6–[(4–fluorofenil)metil]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (t, 3H), 2,68 (q, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,16–7,24 (m, 3H), 7,34–7,42 (m, 2H).	Intermediario 02-41 y Nro. de CAS: 1904-24-1 73% LC-MS (Método G): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$
03-82	 **6–(ciclobutilmetil)–2–etil–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,72 – 1,80 (m, 2H), 1,82 – 1,90 (m, 2H), 2,00 – 2,10 (m, 2H), 2,62 – 2,72 (m, 3H), 3,56 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 13,26 (s, 1H).	Intermediario 02-42 y Nro. de CAS: 1904-24-1 43% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 287,0 [M+H]+.

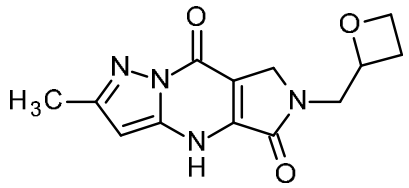
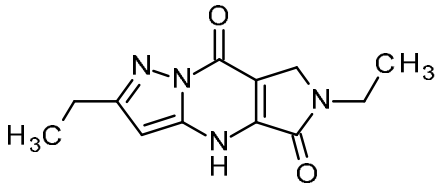
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-83	 **2–etil–6–{[(±)–oxan–2–il]metil}–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,37–1,61 (m, 5H), 1,70–1,83 (m, 1H), 2,67 (q, 2H), 3,46–3,62 (m, 4H), 3,82–3,92 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 6,03 (s, 1H).	Intermediario 02-43 y Nro. de CAS: 1904-24-1 43% LC-MS (Método G): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$.
03-84	 **2–(5–metilpiridin–2–il)–6–(propan–2–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,27 (d, 6H), 2,35 (s, 3H), 4,32 – 4,42 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,48 – 8,52 (m, 1H), 13,46 (s, 1H).	Intermediario 02-01 e Intermediario 01-27 43% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 324 $[M+H]^+$.

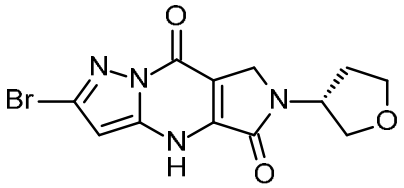
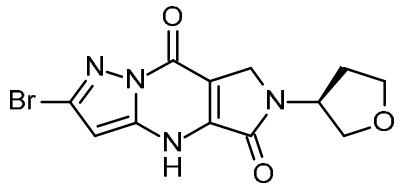
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-85	 **3–[(2–etil–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il)metil]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 2,68 (q, 2H), 2,89 (br t, 1H), 3,63 (br s, 2H), 3,74 (d, 2H), 3,92 (br s, 2H), 4,33 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 12,51–13,72 (m, 1H).	Intermediario 02-44 y Nro. de CAS: 1904-24-1 44% LC-MS (Método G): R_t = 0,91 min; MS (ESIneg): m/z = 386 $[M-H]^-$
03-86	 **3–(2–etil–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il)azetidin–1–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,68 (q, 2H), 4,06–4,23 (m, 4H), 4,58 (s, 2H), 4,95–5,04 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 12,67–13,66 (m, 1H).	Intermediario 02-45 y Nro. de CAS: 1904-24-1 63% LC-MS (Método G): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

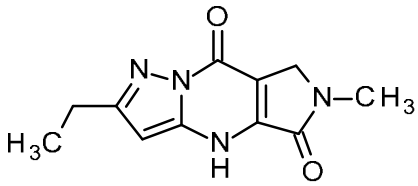
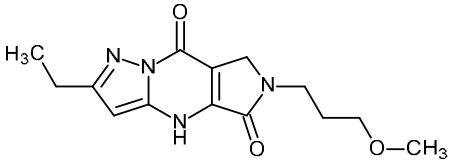
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-87	 **2–etil–6–[(±)–oxan–3–il]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** LC–MS (Método G): R_t = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$ ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,58–1,78 (m, 2H), 1,84–2,00 (m, 2H), 2,68 (q, 2H), 3,35–3,40 (m, 1H), 3,45–3,54 (m, 1H), 3,79 (br dd, 2H), 4,00–4,08 (m, 1H), 4,35–4,40 (m, 1H), 4,41–4,46 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 13,30 (br s, 1H).	Intermediario 02-46 y Nro. de CAS: 1904-24-1 63% LC-MS (Método G): R_t = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$
03-88	 **6–(1,1–dioxo–1lambda^6–tian–4–il)–2–etil–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 2,10 (br d, 2H), 2,22–2,40 (m, 2H), 2,68 (q, 2H), 3,13 (br d, 2H), 3,37–3,49 (m, 2H), 4,37 – 4,43 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,06 (s, 1H).	Intermediario 02-47 y Nro. de CAS: 1904-24-1 72% LC-MS (Método G): R_t = 0,62 min; MS (ESIpos): m/z = 351 $[M+H]^+$

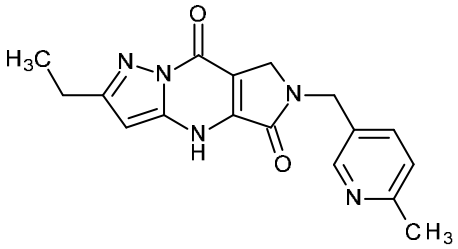
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-89	 **6–[1–(benciloxi)–2–metilpropan–2–il]–2–etil–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona**	Intermediario 02-48 y Nro. de CAS: 1904-24-1 4% LC-MS (Método H): Rt = 0,61 min; MS (ESIpos): m/z = 381 $[M+H]^+$
03-90	 **6–[(±)–1–(benciloxi)propan–2–il]–2–etil–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona**	Intermediario 02-49 y Nro. de CAS: 1904-24-1 1% LC-MS (Método H): R_t = 0,60 min; MS (ESIpos): m/z = 367 $[M+H]^+$
03-91	 **6–(oxan–4–il)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,33 (t, 3H), 1,70 (br dd, 2H), 1,86 (qd, 2H), 3,40–3,48 (m, 2H), 3,93 (br d, 1H), 3,96 (br d, 1H), 4,23 (tt, 1H), 4,34 (q, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,57 (s, 1H).	Intermediario 02-07 y Nro. de CAS: 105434-90-0 79% LC-MS (Método G): R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m/z = 347 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-92	 **6–[2–(morfolin–4–il)etil]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,34 (t, 3H), 2,99–3,26 (m, 4H), 3,47 (br s, 2H), 3,88 (br s, 4H), 3,97 (br t, 2H), 4,35 (q, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,59 (s, 1H).	Intermediario 02-35 y Nro. de CAS: 105434-90-0 60% LC-MS (Método G): R_t = 0,52 min; MS (ESIpos): m/z = 376 $[M+H]^+$
03-93	 **5,8–dioxo–6–[(piridin–2–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,34 (t, 3H), 4,35 (q, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,29–7,36 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,81 (td, 1H), 8,52–8,57 (m, 1H).	Intermediario 02-40 y Nro. de CAS: 105434-90-0 56% LC-MS (Método G): R_t = 0,66 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-94	 **2–metil–6–{[(±)–oxetan–2–il]metil}–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona**	Intermediario 02-50 y Nro. de CAS: 113402-89-4 bruto LC-MS (Método G): Rt = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 275 $[M+H]^+$
03-95	 **2,6–dietil–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,173 (5,28), 1,192 (12,64), 1,206 (7,81), 1,210 (6,06), 1,225 (16,00), 1,244 (7,02), 2,518 (0,53), 2,647 (1,74), 2,666 (5,30), 2,685 (5,11), 2,704 (1,61), 3,334 (0,74), 3,519 (1,24), 3,537 (3,84), 3,555 (3,84), 3,573 (1,18), 4,366 (9,54), 6,045 (7,48).	Intermediario 02-51 y Nro. de CAS: 1904-24-1 26% LC-MS (Método G): R_t = 0,64 min; MS (ESIpos): m/z = 247 $[M+H]^+$

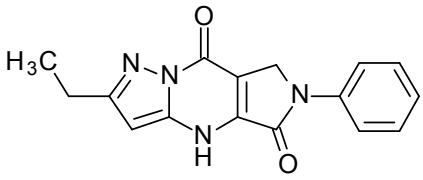
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-96	 **2–bromo–6–[(3R)–oxolan–3–il]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H–RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm] 1,99 – 2,15 (m, 1H), 2,19 – 2,34 (m, 1H), 3,65 – 3,79 (m, 2H), 3,86 (dd, 1H), 3,94 – 4,06 (m, 1H), 4,31 – 4,49 (m, 2H), 4,78 – 4,90 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 13,67 (s, 1H).	Intermediario 02-52 y Nro. de CAS: 1203705-55-8 62% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 339,0 $[M+H]^+$.
03-97	 **2–bromo–6–[(3S)–oxolan–3–il]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,07 (ddd, 1H), 2,17 – 2,36 (m, 1H), 3,63 – 3,80 (m, 2H), 3,87 (dd, 1H), 3,94 – 4,07 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,78 – 4,92 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 13,67 (s, 1H).	Intermediario 02-53 y Nro. de CAS: 1203705-55-8 72% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,82; MS (ESIpos): m/z = 339,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-98	 **2–etil–6–metil–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,206 (5,66), 1,225 (12,58), 1,244 (5,97), 2,648 (1,67), 2,667 (5,05), 2,686 (4,67), 2,705 (1,52), 2,900 (0,47), 3,094 (16,00), 4,344 (8,55), 6,049 (5,83), 13,285 (0,80).	Intermediario 02-58 y Nro. de CAS: 1904-24-1 16% LC-MS (Método G): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m/z = 233 $[M+H]^+$
03-99	 **2–etil–6–(3–metoxipropil)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,34 (t, 3H), 2,08 – 1,94 (m, 2H), 2,85 (q, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 12,07 (s, 1H).	Intermediario 02-55 y Nro. de CAS: 1904-24-1 35% LC-MS (Método analítico A): Rt = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 290,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-100	 **2–etil–6–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (t, 3H), 2,68 (q, 2H), 2,73 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,34 – 8,40 (m, 1H), 8,75 – 8,80 (m, 1H), 13,38 (s, 1H).	Intermediario 02-56 y Nro. de CAS: 1904-24-1 40% LC-MS (Método analítico A): Rt = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 323,9 $[M+H]^+$.

Intermediario 03-101

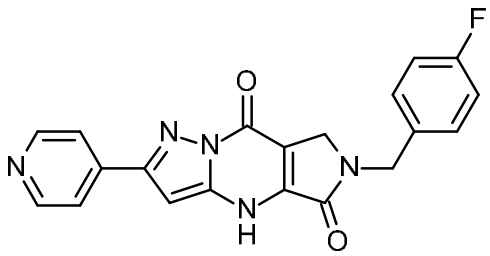
2-etil-6-fenil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-5,8-diona



Una solución de 3-amino-5-etil-1H-pirazol-1-carboxilato de ter-butilo (200 mg, 947 µmol) (intermediario 01-42) y 4-hidroxi-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (234 mg, 947 µmol) (intermediario 02-54) se disolvió en ácido trifluoroacético (3,0 ml) y se agitó a 85°C durante la noche. Después de la evaporación, el residuo se absorbió en tolueno (5 ml) y se reevaporó para producir 697 mg del producto bruto como sólido marrón. La purificación por HPLC preparativa produjo 50 mg (17%) del compuesto del título.

Intermediario 03-102

6-[(4-fluorofenil)metil]-2-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-5,8-diona

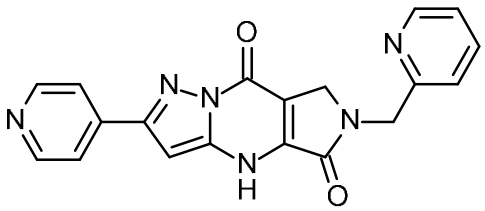


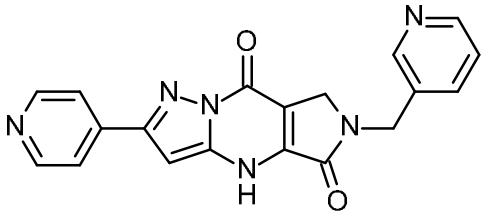
Una solución de 5-amino-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de ter-butilo (200 mg, 768 µmol) (intermediario 01-31) y 1-(4-fluorobenzil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (215 mg, 768 µmol) (intermediario 02-41) se disolvió en ácido trifluoroacético (2,4 ml) y se agitó a 85°C durante la noche. Después de la evaporación, el residuo se absorbió en tolueno (5 ml) y se reevaporó para producir 821 mg del producto bruto como sólido marrón. La purificación por HPLC preparativa produjo 60 mg (20%) del compuesto del título.

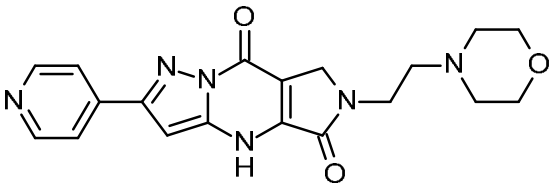
^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,851 (0,44), 1,231 (1,57), 1,786 (0,63), 1,987 (0,50), 2,074 (0,69), 2,331 (2,51), 2,336 (1,13), 2,518 (14,18), 2,523 (8,85), 2,539 (1,82), 2,635 (0,44), 2,673 (2,51), 2,678 (1,13), 3,454 (0,44), 3,468 (0,56), 4,318 (16,00), 4,581 (0,88), 4,743 (14,43), 6,846 (0,75), 6,859 (15,81), 7,167 (0,75), 7,176 (1,07), 7,184 (6,02), 7,189 (2,76), 7,194 (1,63), 7,200 (3,01), 7,206 (12,36), 7,211 (3,01), 7,222 (2,32), 7,228 (7,28), 7,236 (0,94), 7,363 (0,50), 7,382 (6,15), 7,388 (2,76), 7,396 (6,78), 7,405 (5,58), 7,413 (2,26), 7,419 (4,71), 7,965 (8,97), 7,969 (6,02), 7,976 (6,15), 7,980 (9,29), 8,667 (7,40), 8,682 (6,96).

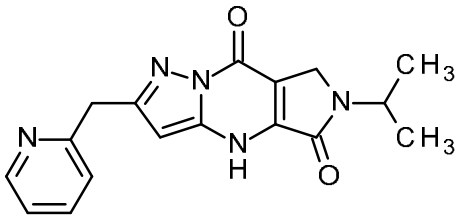
LC-MS (Método G): Rt = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 376 [M+H]+

En analogía con el procedimiento descrito para el intermediario 03-101 y 03-102, se prepararon los siguientes intermediarios usando ácido trifluoroacético y el bloque de construcción y los materiales de partida pirazol apropiados.

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-103	 **2–(piridin–4–il)–6–[(piridin–2–il)metil]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,752 (0,76), 2,331 (0,56), 2,518 (3,01), 2,522 (1,80), 2,539 (0,78), 2,673 (0,59), 4,358 (14,87), 4,838 (15,78), 6,791 (16,00), 7,165 (1,36), 7,293 (2,32), 7,295 (2,93), 7,307 (6,96), 7,309 (6,74), 7,326 (6,81), 7,329 (5,74), 7,605 (1,34), 7,608 (0,85), 7,615 (0,82), 7,620 (1,39), 7,749 (5,39), 7,753 (3,41), 7,760 (3,45), 7,764 (5,92), 7,769 (3,66), 7,773 (3,42), 7,788 (4,75), 7,792 (4,47), 7,807 (2,48), 7,812 (2,58), 7,936 (12,03), 7,940 (6,89), 7,947 (7,13), 7,951 (11,96), 8,513 (1,05), 8,528 (3,79), 8,531 (3,70), 8,536 (3,07), 8,540 (3,07), 8,543 (3,59), 8,545 (3,51), 8,547 (2,84), 8,631 (13,08), 8,636 (8,91), 8,643 (8,38), 8,646 (13,03), 13,621 (0,41).	Intermediario 02-40 e Intermediario 01-31 9% LC-MS (Método H): R_t = 0,49 min; MS (ESIpos): m/z = 359 $[M+H]^+$

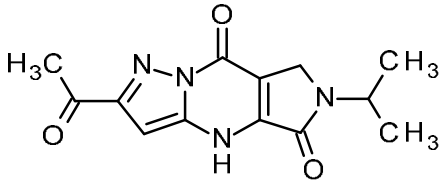
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-104	 **2–(piridin–4–il)–6–[(piridin–3–il)metil]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,752 (1,45), 2,331 (0,59), 2,518 (3,19), 2,522 (1,91), 2,539 (2,42), 2,673 (0,61), 4,239 (13,92), 4,762 (13,86), 6,772 (16,00), 7,166 (1,92), 7,372 (2,73), 7,374 (2,79), 7,384 (2,76), 7,386 (2,89), 7,392 (3,01), 7,394 (3,04), 7,404 (2,95), 7,406 (2,98), 7,604 (2,35), 7,608 (1,39), 7,615 (1,46), 7,619 (2,25), 7,714 (2,14), 7,719 (3,12), 7,724 (2,22), 7,734 (2,06), 7,739 (2,95), 7,743 (2,46), 7,749 (10,11), 7,753 (5,77), 7,760 (5,89), 7,764 (9,44), 7,921 (11,54), 7,925 (6,23), 7,932 (6,58), 7,936 (11,46), 8,136 (0,62), 8,502 (3,70), 8,507 (3,96), 8,514 (4,69), 8,518 (3,96), 8,524 (1,26), 8,527 (1,52), 8,571 (4,71), 8,574 (4,64), 8,620 (10,22), 8,624 (6,35), 8,631 (7,07), 8,636 (12,55), 8,651 (3,89), 13,619 (0,62).	Intermediario 02-39 e Intermediario 01-31 13% LC-MS (Método H): R_t = 0,48 min; MS (ESIpos): m/z = 359 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-105	 **6–[2–(morfolin–4–il)etil]–2–(piridin–4–il)–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H–RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,223 (0,50), 1,232 (0,50), 1,751 (9,36), 2,103 (1,62), 2,322 (1,64), 2,327 (1,99), 2,331 (1,64), 2,518 (5,52), 2,522 (3,56), 2,539 (8,74), 2,555 (0,98), 2,601 (2,81), 2,617 (5,20), 2,632 (2,78), 2,664 (1,19), 2,669 (1,48), 2,673 (1,12), 2,944 (0,41), 2,994 (0,98), 3,360 (4,66), 3,498 (2,01), 3,555 (9,29), 3,566 (12,78), 3,577 (8,83), 3,643 (4,09), 3,659 (7,51), 3,674 (3,67), 3,924 (0,57), 4,375 (14,43), 5,872 (0,52), 6,765 (16,00), 7,156 (1,00), 7,604 (1,21), 7,608 (0,78), 7,615 (0,78), 7,619 (1,26), 7,749 (3,81), 7,752 (2,35), 7,759 (2,24), 7,764 (4,04), 7,930 (10,61), 7,934 (6,69), 7,940 (6,50), 7,945 (11,02), 8,136 (5,34), 8,512 (0,73), 8,527 (0,73), 8,629 (8,47), 8,632 (6,50), 8,643 (8,63).	Intermediario 02-35 e Intermediario 01-31 13% LC-MS (Método H): R_t = 0,48 min; MS (ESIpos): m/z = 380 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
03-106	 **6–(propan–2–il)–2–[(piridin–2–il)metil]–6,7–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–5,8–diona** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,235 (15,95), 1,252 (16,00), 2,518 (1,52), 2,522 (0,99), 2,539 (2,39), 4,114 (1,55), 4,206 (8,96), 4,312 (0,49), 4,336 (8,69), 4,346 (1,73), 4,363 (1,07), 6,039 (7,56), 6,320 (0,99), 7,306 (1,05), 7,319 (1,14), 7,322 (1,17), 7,335 (1,12), 7,399 (1,87), 7,419 (2,04), 7,793 (0,97), 7,797 (1,02), 7,812 (1,57), 7,817 (1,60), 7,832 (0,79), 7,836 (0,78), 8,133 (9,89), 8,532 (1,51), 8,535 (1,55), 8,537 (1,38), 8,543 (1,34), 8,545 (1,51), 8,547 (1,44).	Intermediario 02-01 e Intermediario 01-32 19% LC-MS (Método G): R_t = 0,55 min; MS (ESIpos): m/z = 324 $[M+H]^+$

<u>Intermediario 03-108</u>

2-acetil-6-(propan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-5,8-diona

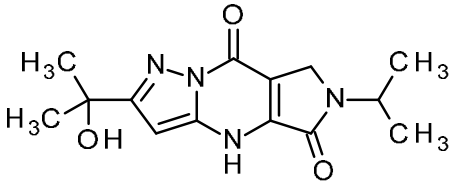


2-Bromo-6-(propan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-5,8-diona (1,00 g, 3,21 mmol) (intermediario 03-45), tributil(1-etoxivinil)estanano (1,32 g, 4,18 mmol), $Pd(PPh_3)_4$, (371 mg, 321 µmol), y K_2CO_3 (1,33 g, 9,64 mmol) se agregaron en tolueno (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 110°C durante 3 días bajo nitrógeno. Esta reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el solvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano y se acidificó hasta un pH = 3 con HCl 2M y la mezcla resultante se agitó a rt durante 30 min. La solución resultante se diluyó con agua (100 ml) luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con diclocometano–metanol, 10:1) para producir 220 mg (23%) del compuesto del título.

LC-MS (Método analítico K, 0-1,2 min 5-100% B, 1,2-1,6 min 100% B): R_t = 0,65 min; MS (ESIpos): m/z = 275 $[M+H]^+$.

Intermediario 03-109

2-(2-hidroxipropan-2-il)-6-(propan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-5,8-diona



A una solución de 2-acetil-6-isopropil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-5,8-diona (100 mg, 0,36 mmol) (intermediario 03-108) en tetrahidrofurano (10 ml) se agregó bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico) (0,2 ml, 0,43 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a rt durante 2 h. Tras la compleción de la reacción, se agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar 120 mg (bruto) del compuesto del título como un sólido amarillo.

LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,6- min 95% B): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 291 $[M+H]^+$.

Intermediario 03-110

ácido 5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxílico



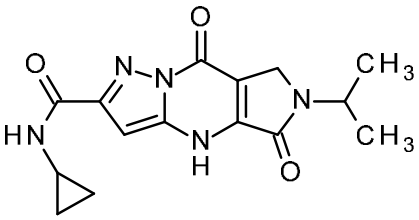
A una solución de 5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1,64 mmol) (intermediario 03-37) en tetrahidrofurano (5,0 ml, 62 mmol) y etanol (5,0 ml, 86 mmol) se agregó una solución acuosa 2 N de LiOH. La mezcla se agitó durante 1 h a 40°C. El solvente se retiró bajo presión reducida y se acidificó con solución conc. de HCl hasta un pH 3. El precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó al vacío para conseguir 330 mg (73%) del compuesto del título.

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,21 (d, 6H), 4,15 (s, 2H), 4,38 (hept, 1H), 6,38 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m/z = 277 $[M+H]^+$.

Intermediario 03-111

N-ciclopropil-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida



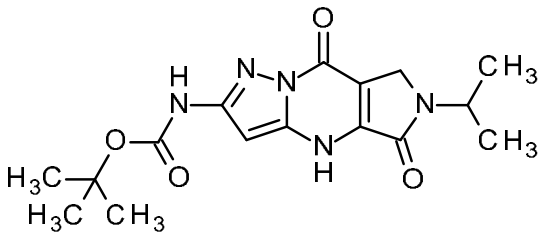
ácido 5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxílico (75,0 mg, 271 µmol) (intermediario 03-110) se disolvió en *N*,*N*-dimetilformamida (1,0 ml, 13 mmol). Se agregaron HATU (114 mg, 299 µmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (95 µl, 540 µmol) y la solución resultante se agitó a rt durante 15 min. Se agregó ciclopropanamina (38 µl, 540 µmol) y la mezcla de

reacción se agitó durante 16 h a rt. La solución se diluyó con acetato de etilo y agua, se extrajo y se concentró. El residuo se trituró con hexano y el precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con hexano y se secó al vacío para conseguir 33 mg (39%) del compuesto del título.

LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$.

Intermediario 03-112

[5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il]carbamato de ter-butilo



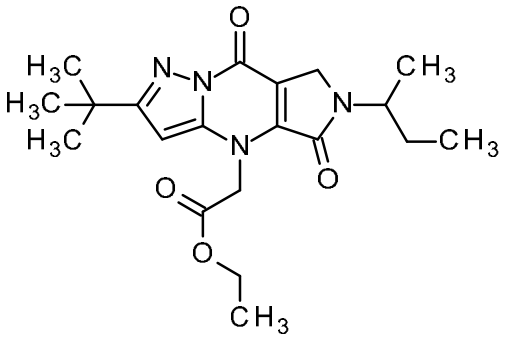
A una solución de ácido 5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxílico (50,0 mg, 181 µmol) (intermediario 03-110) en *N*,*N*-dimetilformamida (0,75 ml) y ter-butanol (0,25 ml) se agregó trietilamina (50 µl, 360 µmol) seguido de la incorporación de fosforazidato de difenilo (59 µl, 270 µmol). La mezcla se calentó hasta 80°C y se agitó durante 2 h. La solución se dejó enfriar hasta la rt antes de agregar agua. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución 1 N de HCl, se secó sobre un filtro repelente de agua y se concentró. El residuo se trituró con hexano, el sólido se recolectó por filtración y se secó al vacío para conseguir 31 mg (50%) del compuesto del título.

^{1}H RNM (400 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,37 (d, 6H), 1,53 (s, 9H), 4,42 (s, 2H), 4,63 (dt, 1H), 6,68 (br s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 11,63 (br s, 1H).

LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 348 $[M+H]^+$.

Intermediario 04

{6-[(±)- butan-2-il]-2-ter-butil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}acetato de etilo



Una mezcla de 6-sec-butil-2-ter-butil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-5,8-diona (0,75 g, 2,5 mmol) (intermediario 03-01), bromoacetato de etilo (0,55 ml, 5,0 mmol) y K_2CO_3 (377 mg, 2,7 mmol) en acetonitrilo (14 ml) se agitó a 100°C durante 1,5 h. Después de este tiempo la reacción se dejó enfriar hasta la rt, momento en el cual se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptanos–éter ter-butílico de metilo, 1:0 a 0:1) para producir 900 mg (88% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}H RNM (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,79 (t,,17 - 1,26 (m, 6H), 1,31 (s, 9H), 1,46 - 1,75 (m, 2H), 3,95 - 4,45 (m, 5H), 5,36 (s, 2H), 6,59 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico F) R_t = 3,26 min, MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$.

El **Intermediario 04** se formó como una mezcla de dos enantiómeros.
Purificación quiral SFC (Columna: Lux A1 (21,2mm x 250mm, 5µm); eluyente A: metanol, eluyente B: CO2; Gradiente: isocrático 85% B; flujo 50 ml/min; UV: 229 nm) proporcionó el enantiómero 1 (**Intermediario 04-01**) y enantiómero 2 (**Intermediario 04-02**).

Intermediario 04-01

{6-[butan-2-il]-2-ter-butil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}acetato de etilo (enantiómero 1)

Purificación quiral SFC (Columna: Lux A1 (21,2mm x 250mm, 5µm); eluyente A: metanol, eluyente B: CO2; Gradiente: isocrático 85% B; flujo 50 ml/min; UV: 229

nm) sobre 750 mg de Intermediario 04 dio 390 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

Análisis quiral SFC (Columna: Lux A1 (4,6mm x 250mm, 5µm); eluyente A: metanol, eluyente B: CO2; Gradiente: isocrático 85% B; flujo 4 ml/min; UV: 210-400 nm): 96,8% e.e. R_t = 1,70 min.

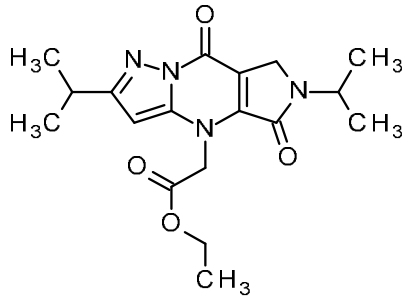
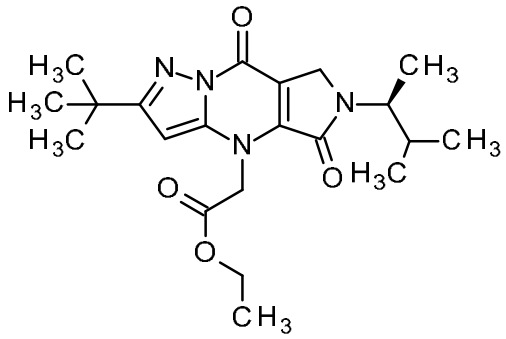
Intermediario 04-02

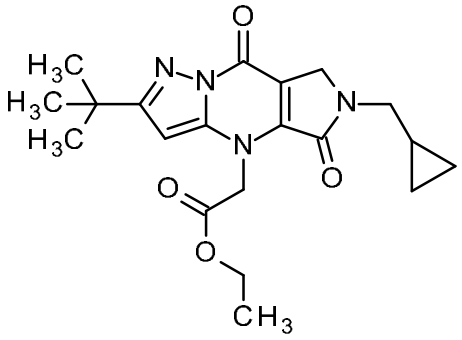
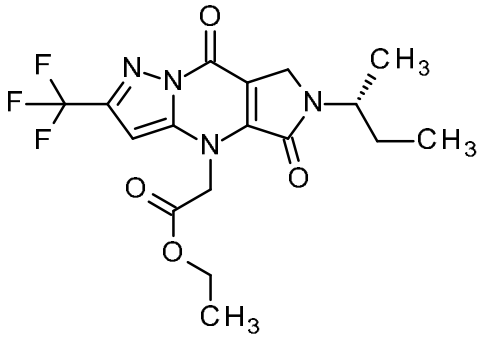
{6-[butan-2-il]-2-ter-butil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}acetato de etilo (enantiómero 2)

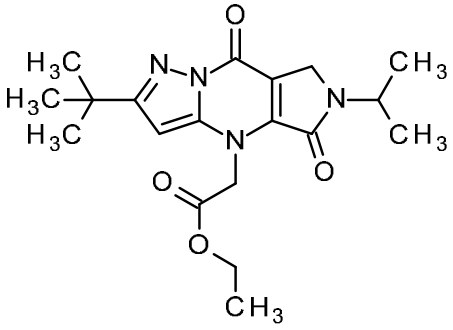
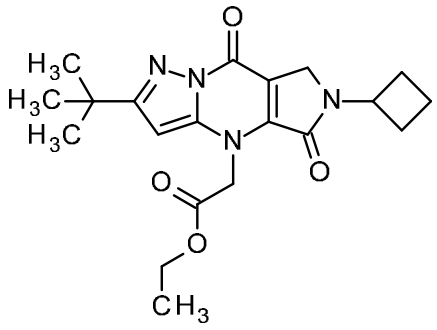
Purificación quiral SFC (Columna: Lux A1 (21,2mm x 250mm, 5µm); eluyente A: metanol, eluyente B: CO2; Gradiente: isocrático 85% B; flujo 50 ml/min; UV: 229 nm) sobre 750 mg de Intermediario 04 dio 388 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

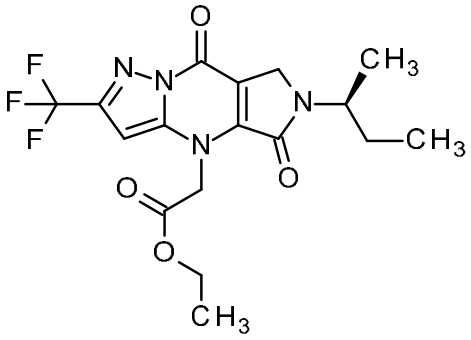
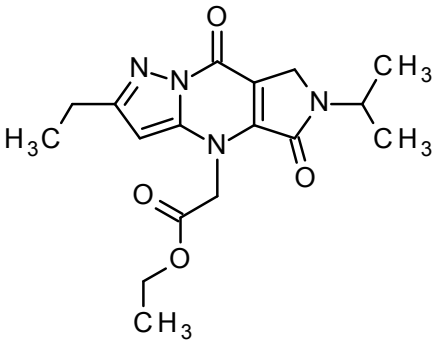
Análisis quiral SFC (Columna: Lux A1 (4,6mm x 250mm, 5µm); eluyente A: metanol, eluyente B: CO2; Gradiente: isocrático 85% B; flujo 4 ml/min; UV: 210-400 nm): 98% e.e. R_t = 1,99 min.

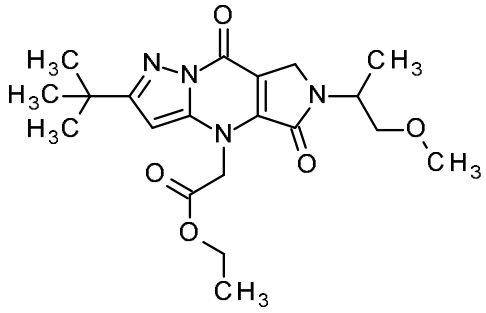
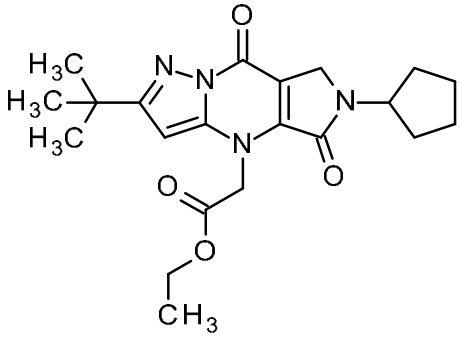
En analogía con el procedimiento descrito para el intermediario 04, se prepararon los siguientes intermediarios usando el bloque de construcción apropiado y bromoacetato de etilo.

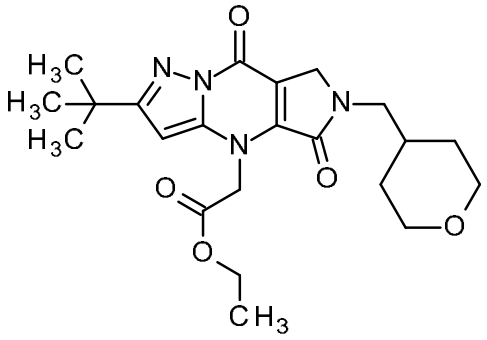
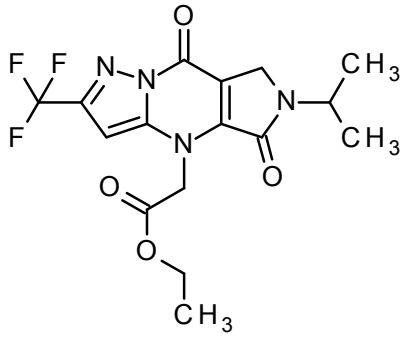
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-03	 **[5,8–dioxo–2,6–di(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,52 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,33 – 4,25 (m, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,01 (hept, 1H), 1,28 – 1,19 (m, 15H).	Intermediario 03-02 83% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 361,2 $[M+H]^+$.
04-04	 **{2–ter–butil–6–[(2S)–3–metilbutan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,97 (s, 1H), 5,37 (q, 2H), 4,50 – 4,19 (m, 4H), 4,13 – 3,93 (m, 1H), 1,96 – 1,78 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,35 – 1,18 (m, 6H), 1,04 (d, 3H), 0,87 (d, 3H).	Intermediario 03-03 88% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,21min; MS (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$.

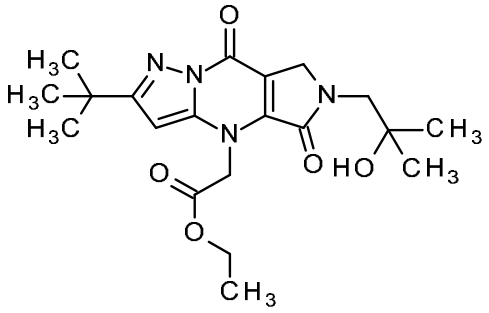
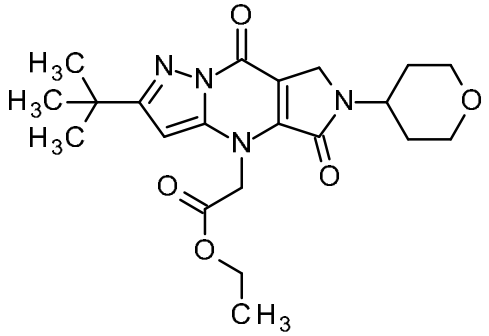
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-05	 **[2–ter–butil–6–(ciclopropilmetil)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,96 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,28 (q, 2H), 3,46 (d, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,32 (m, 3H), 1,05 (m, 1H), 0,65 (m, 2H), 0,35 (m, 2H).	Intermediario 03-04 58% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,12 min, MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$.
04-06	 **{6–[(2R)–butan–2–il]–5,8–dioxo–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 7,27 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,44 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 4,13 – 4,08 (m, 1H), 1,70 – 1,54 (m, 2H), 1,26 – 1,18 (m, 6H), 0,80 (t, 3H).	Intermediario 03-05 90% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$.

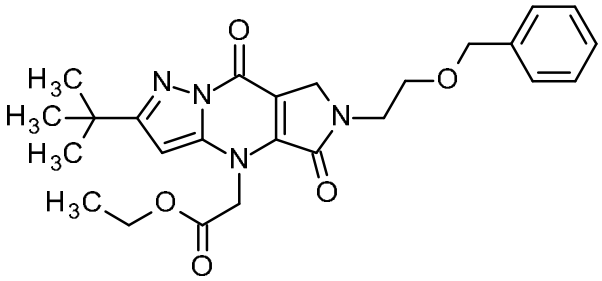
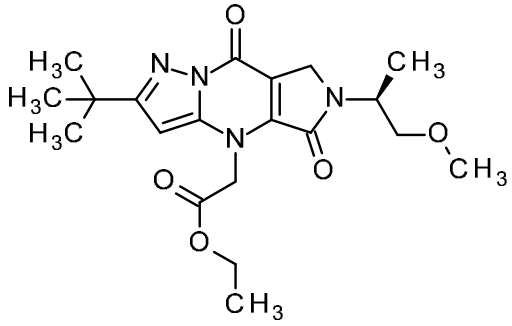
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-07	 **[2–ter–butil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,59 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,34 – 4,24 (m, 1H), 4,18 (q, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,26 – 1,20 (m, 9H).	Intermediario 03-06 99% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$.
04-08	 **(2–ter–butil–6–ciclobutil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)acetato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,59 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,65 – 4,56 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 2,42 – 2,31 (m, 2H), 2,20 – 2,10 (m, 2H), 1,80 – 1,63 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,21 (t, 3H).	Intermediario 03-07 98% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 387,1 $[M+H]^+$.

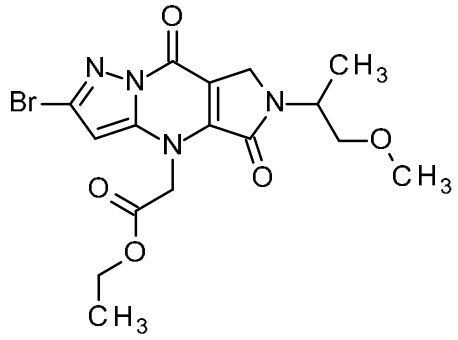
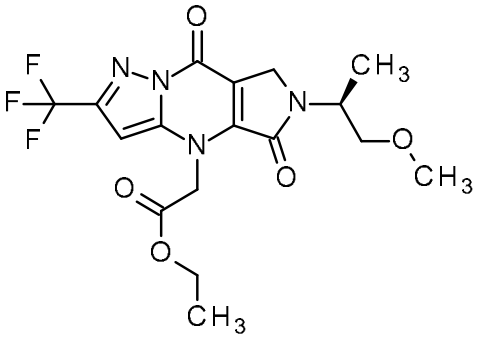
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-09	 **{6–[(2S)–butan–2–il]–5,8–dioxo–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 6,38 (s, 1H), 5,45 (m, 2H), 4,43 – 4,17 (m, 5H), 1,68 (m, 2H), 1,38 – 1,27 (m, 6H), 0,93 (t, 3H).	Intermediario 03-08 88% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$.
04-10	 **[2–etil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, Metanol–d4) δ [ppm]: 6,33 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,50 – 4,42 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 2,79 (q, 2H), 1,37 – 1,31 (m, 9H), 1,30 (t, 3H).	Intermediario 03-09 81% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 347 $[M+H]^+$.

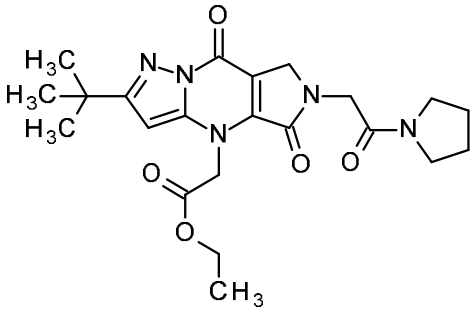
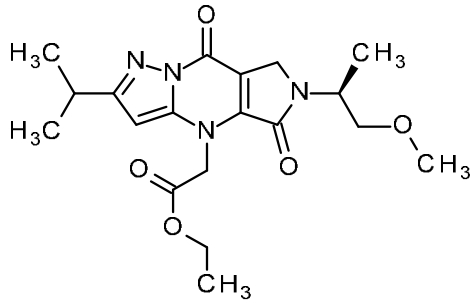
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-11	 **{2–ter–butil–6–[(±)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,95 (s, 1H), 5,46 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,29 (q, 2H), 3,52 (d, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,46 – 1,21 (m, 16H).	Intermediario 03-10 88% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,10min; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$.
04-12	 **(2–ter–butil–6–ciclopentil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)acetato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,59 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,48 – 4,40 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 1,97 – 1,82 (m, 2H), 1,80 – 1,64 (m, 4H), 1,65 – 1,52 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,21 (t, 3H).	Intermediario 03-11 95% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$.

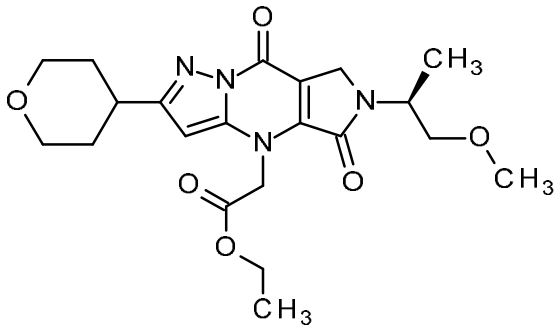
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-13	 **[2–ter–butil–5,8–dioxo–6–(tetrahidro–2H–piran–4–ilmetil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,97 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,10 – 3,94 (m, 2H), 3,49 (d, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,73 – 1,50 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,31 (t, 3H).	Intermediario 03-66 86% LC-MS (Método analítico A) 90% @ R_t = 1,07min, MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$.
04-14	 **[5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 7,28 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,32 (p, 1H), 4,20 (q, 2H), 1,26 (d, 6H), 1,23 (t, 3H).	Intermediario 03-12 72% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$.

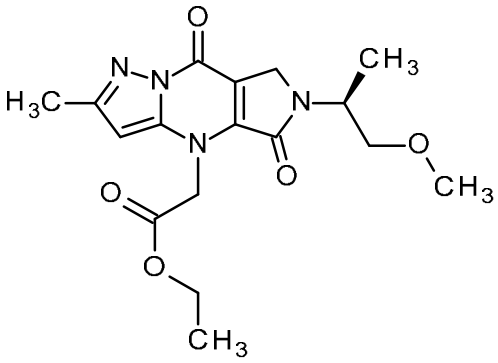
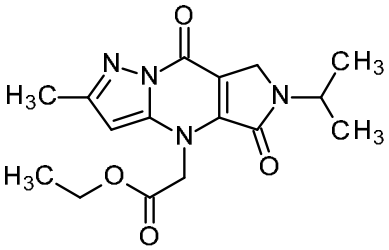
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-15	 **[2–ter–butil–6–(2–hidroxi–2–metilpropil)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,97 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,11 (s, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,34 – 1,27 (m, 9H).	Intermediario 03-13 66% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$.
04-16	 **[2–ter–butil–5,8–dioxo–6–(tetrahidro–2H–piran–4–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,88 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,33 – 4,26 (m, 3H), 4,21 (q, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 1,85 – 1,76 (m, 1H), 1,75 (s, 2H), 1,53 (s, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,24–1,22 (m, 3H).	Intermediario 03-14 90% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$.

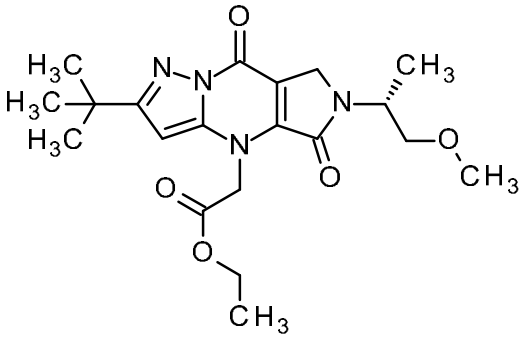
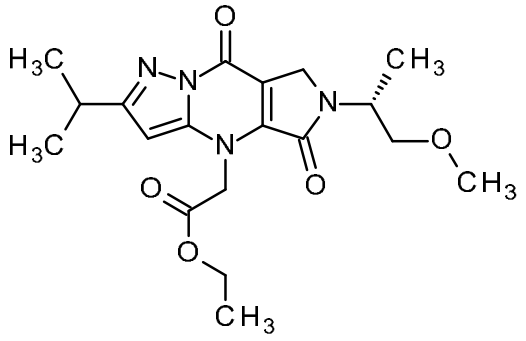
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-17	 **{6–[2–(benciloxi)etil]–2–ter–butil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 7,36 – 7,21 (m, 5H), 6,61 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,76 – 3,62 (m, 4H), 1,31 (s, 9H), 1,20 (t, 3H).	Intermediario 03-15 94% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m/z = 467,5 $[M+H]^+$.
04-18	 **{2–ter–butil–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo**	Intermediario 03-16 89% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$.

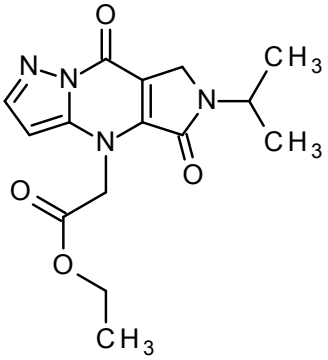
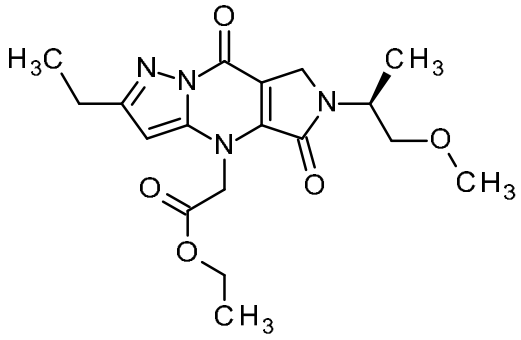
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-19	 **{2–bromo–6–[(±)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,91 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,50 – 4,28 (m, 3H), 4,19 (q, 2H), 3,56 (dd, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,28 – 1,12 (m, 6H).	Intermediario 03-17 78% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,01 min, MS (ESIpos): m/z = 427/429 $[M+H]^+$.
04-20	 **{6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 6,37 (s, 1H), 5,54 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 4,62 – 4,52 (m, 1H), 4,48 (d, 2H), 4,31 (q, 2H), 3,54 (d, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,39 – 1,18 (m, 6H).	Intermediario 03-18 75% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$.

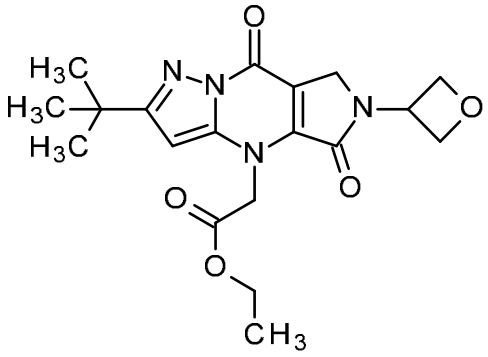
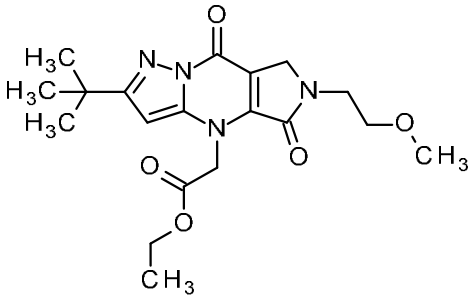
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-21	 **{2–ter–butil–5,8–dioxo–6–[2–oxo–2–(pirrolidin–1–il)etil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,96 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,35 – 4,20 (m, 4H), 3,58 – 3,42 (m, 4H), 2,13 – 1,98 (m, 2H), 1,98 – 1,83 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,32 – 1,26 (m, 3H).	Intermediario 03-19 27% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$.
04-22	 **{6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–2–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo**	Intermediario 03-20 72% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$.

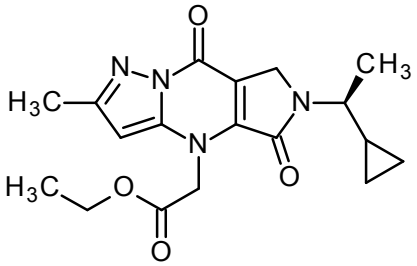
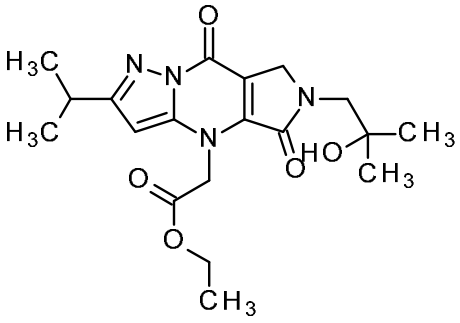
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-23	 **{6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–2–(tetrahidro–2H–piran–4–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,90 (s, 1H), 5,50 – 5,21 (m, 2H), 4,58 – 4,50 (m, 1H), 4,49 – 4,34 (m, 2H), 4,31 – 4,20 (m, 2H), 4,08 – 4,01 (m, 2H), 3,56 – 3,49 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,11 (tt, 1H), 1,99 – 1,92 (m, 2H), 1,89 – 1,80 (m, 2H), 1,33 – 1,27 (m, 6H).	Intermediario 03-21 67% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 433,2 $[M+H]^+$.

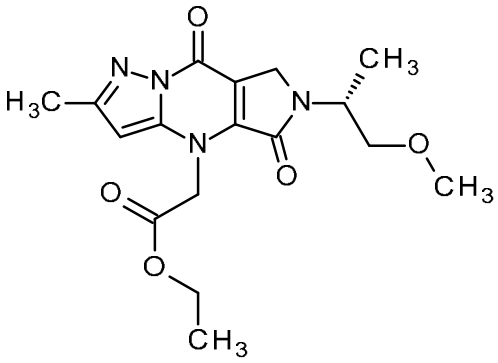
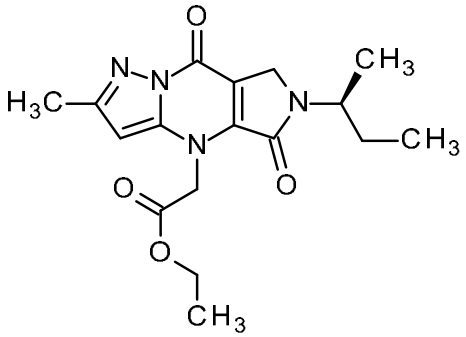
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-24	 **{6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–2–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,41 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,48 – 4,28 (m, 3H), 4,23 – 4,12 (m, 2H), 3,56 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,26 – 1,17 (m, 6H).	Intermediario 03-22 74% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 363 $[M+H]^+$.
04-25	 **[2–metil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,40 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 4,17 (q, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,23 (d, 6H), 1,22 (d, 3H).	Intermediario 03-23 68% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 333 $[M+H]^+$.

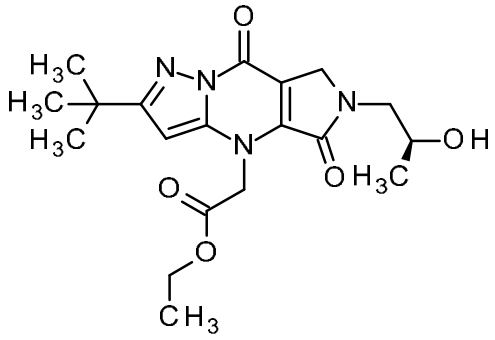
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-26	 **{2–ter–butil–6–[(2R)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,92 (s, 1H), 5,48 – 5,20 (m, 2H), 4,58 – 4,50 (m, 1H), 4,47 – 4,33 (m, 2H), 4,27 (q, 2H), 3,52 – 3,48 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,34 – 1,28 (m, 6H).	Intermediario 03-24 34% LC-MS (Método analítico A) R_t 1,09 min, MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$.
04-27	 **{6–[(2R)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–2–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,89 (s, 1H), 5,47 – 5,20 (m, 2H), 4,58 – 4,50 (m, 1H), 4,47 – 4,34 (m, 2H), 4,29 – 4,20 (m, 3H), 3,51 – 3,41 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,36 – 1,23 (m, 12H).	Intermediario 03-25 15% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$.

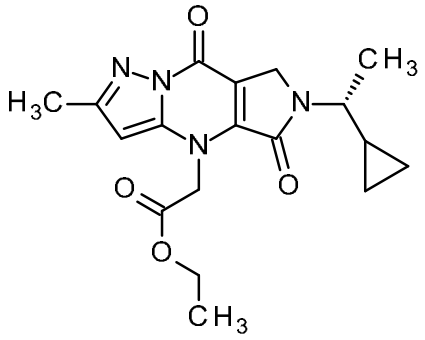
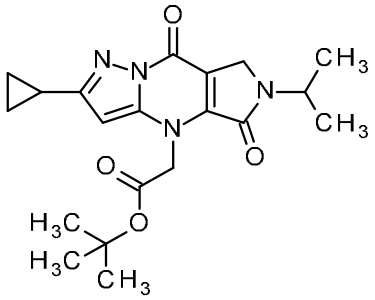
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-28	 **[5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 8,02 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,32 (hept, 1H), 4,18 (q, 2H), 1,25 (d, 6H), 1,22 (t, 3H).	Intermediario 03-26 37% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 319,0 $[M+H]^+$.
04-29	 **{2–etil–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,92 (s, 1H), 5,47 (d,), 5,36 – 5,17 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,36 – 4,13 (m, 3H), 3,52 (d, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,84 (q, 2H), 1,38 – 1,27 (m, 9H).	Intermediario 03-27 70% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,10min; MS (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$.

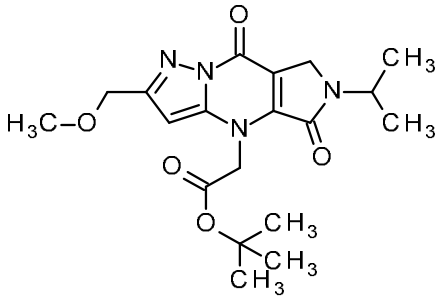
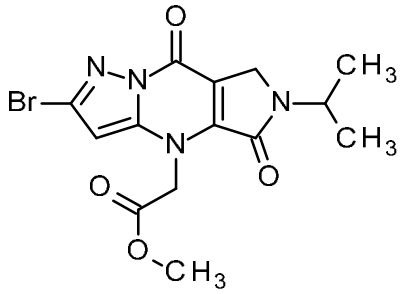
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-30	 **[2–ter–butil–6–(oxetan–3–il)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,98 (s, 1H), 5,48 (p, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,98 (dd, 2H), 4,88 (dd, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,32 (t, 3H).	Intermediario 03-28 75% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$.
04-31	 **[2–ter–butil–6–(2–metoxietil)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,60 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,21 (t, 3H).	Intermediario 03-29 94% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$.

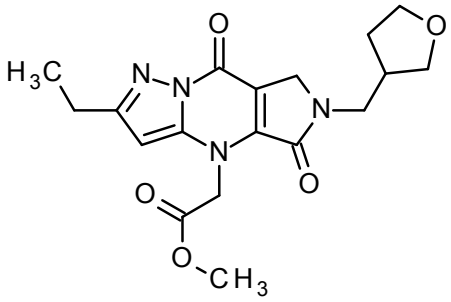
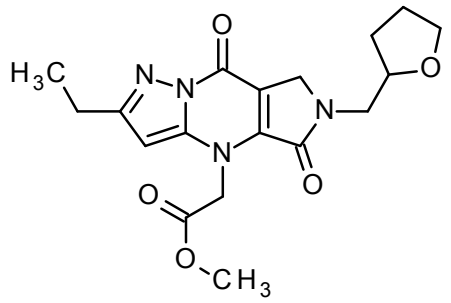
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-32	 **{6–[(1S)–1–ciclopropiletil]–2–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,41 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,52 – 4,43 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,55 – 3,43 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,21 – 1,14 (m, 4H), 0,60 – 0,53 (m, 1H), 0,46 – 0,32 (m, 2H), 0,25 – 0,19 (m, 1H).	Intermediario 03-30 91% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 359 $[M+H]^+$.
04-33	 **[6–(2–hidroxi–2–metilpropil)–5,8–dioxo–2–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,94 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,28 (q, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,18 (br. m, 1H), 1,64 (br. m, 1H), 1,37 – 1,28 (m, 14H).	Intermediario 03-31 64% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$.

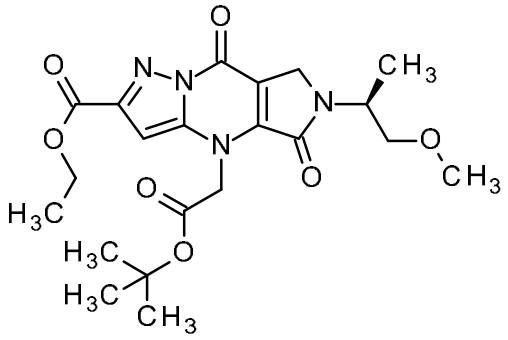
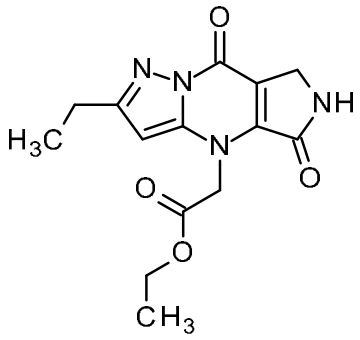
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-34	 **{6–[(2R)–1–metoxipropan–2–il]–2–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,41 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,52 – 4,28 (m, 3H), 4,18 (q, 2H), 3,62 – 3,52 (m, 1H), 3,43 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,26 – 1,18 (m, 6H).	Intermediario 03-32 75% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 363,1 $[M+H]^+$.
04-35	 **{6–[(2S)–butan–2–il]–2–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,91 (s, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,32 (d, 1H), 4,35 – 4,20 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 1,75 – 1,61 (m, 2H), 1,36 – 1,27 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).	Intermediario 03-33 94% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,13 min, MS (ESIpos): m/z = 347 $[M+H]^+$.

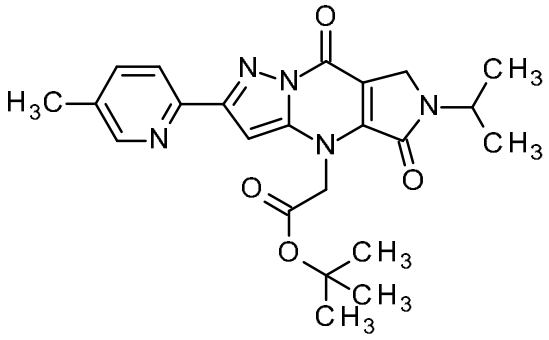
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-36	 **{2–ter–butil–6–[(2S)–2–hidroxipropil]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,60 (s, 1H), 5,41 – 5,29 (m, 2H), 5,01 – 4,79 (m, 1H), 4,49 – 4,45 (m, 2H), 4,03 (q, 2H), 3,98 – 3,83 (m, 1H), 3,46 – 3,36 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,26 – 1,17 (m, 3H), 1,06 (d, 3H).	Intermediario 03-34 61% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$.

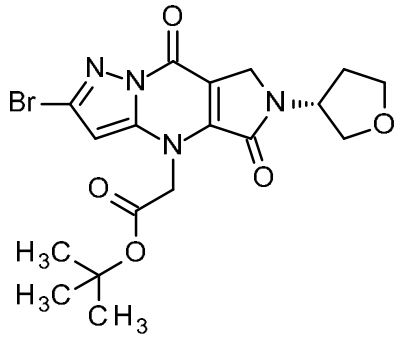
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-37	 **{6–[(1R)–1–ciclopropiletil]–2–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,91 (s, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,31 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,28 (q, 2H), 3,74 – 3,55 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,38 – 1,28 (m, 6H), 1,11 – 0,96 (m, 1H), 0,77 – 0,63 (m, 1H), 0,59 – 0,47 (m, 1H), 0,47 – 0,31 (m, 2H).	Intermediario 03-35 91% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 359 $[M+H]^+$.
04-38	 **[2–ciclopropil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetato de ter–butilo**	Intermediario 03-36 49% LC-MS (Método analítico K, 0-1,1 min 5-100% B, 1,1-1,7 min 100% B): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-39	 **[2–(metoximetil)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetato de ter–butilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD3OD–d6) δ [ppm]: 1,33 (d, 6H), 1,46 (s, 9H), 3,41 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,41–4,46 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,41 (s, 1H).	Intermediario 03-42 26% LC-MS (Método analítico K, 0-1,2 min 5-95% B, 1,2-1,7 min 95% B): R_t = 2,51 min; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$.
04-40	 **[2–bromo–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetato de metilo** ^{1}H–RNM (300 MHz, DMSO–d_6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 3,72 (s, 3H), 4,25–4,34 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 5,41 (br, 2H), 6,90 (s, 1H).	Intermediario 03-45 75% LC-MS (Método analítico L, 0-1,25 min 10-95% B, 1,25-1,75 min 95% B): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 383 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-41	 **{2–etil–5,8–dioxo–6–[(±)–tetrahidrofuran–3–ilmetil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de metilo** ^{1}H–RNM (300 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,00 (t, 3H), 1,52–1,62 (m, 1H), 1,95–2,01 (m, 1H), 2,60–2,73 (m, 3H), 3,39–3,43 (m, 1H), 3,46–3,58 (m, 2H), 3,60–3,79 (m, 6H), 4,44 (s, 2H), 5,57 (d, 2H), 6,49 (s, 1H).	Intermediario 03-47 27% LC-MS (Método analítico L, 0-2,5 min 10-40% B, 2,5-3,4 min 40-95% B, 3,4-4,15 min 95% B): R_t = 1,56 min; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$.
04-42	 **{2–etil–5,8–dioxo–6–[(±)–tetrahidrofuran–2–ilmetil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de metilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, CDCl3) δ [ppm]: 1,31 (t, 3H), 1,55–1,62 (m, 1H), 1,87–1,94 (m, 2H), 2,00–2,07 (m, 1H), 2,84 (q, 2H), 3,45–3,50 (m, 1H), 3,72–3,91 (m, 5H), 4,07–4,11 (m, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 5,35–5,37 (m, 2H), 5,91 (s, 1H).	Intermediario 03-48 47% LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,7 min 95% B): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$.

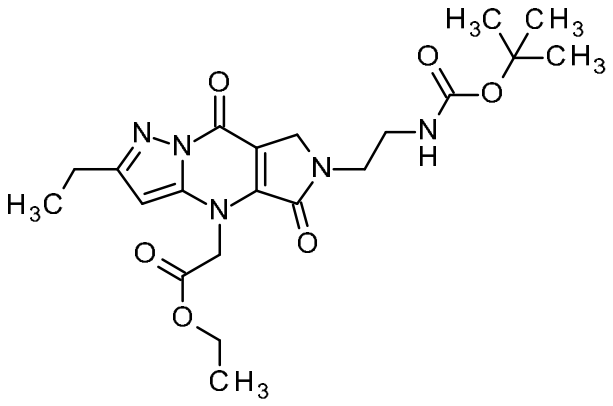
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-43	 **4–(2–ter–butoxi–2–oxoetil)–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (250 MHz, CDCl3) δ [ppm]: 1,32 (d, 3H), 1,43 (t, 3H), 1,48 (s, 9H), 3,34 (s, 3H), 3,51 (d, 2H), 4,37 – 4,61 (m, 5H), 5,20 (d, 1H), 5,39 (d, 1H), 6,62 (s, 1H).	Intermediario 03-60 53% LC-MS (Método analítico A): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$.
04-44	 **(2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)acetato de etilo** ^{1}H–RNM (300 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,19–1,26 (m, 6H), 2,70 (q, 2H), 4,18 (q, 2H), 4,26 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 9,41 (br, 1H).	Intermediario 03-58 54% LC-MS (Método analítico K, 0-2,2 min 5-95% B, 2,2-3,1 min 95% B): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 305 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-45	 **[2–(5–metilpiridin–2–il)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetato de ter–butilo** ^{1}H–RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,25 (d, 6H), 1,42 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 4,31 (hept, 1H), 4,42 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,52 (s, 1H).	Intermediario 03-84 54% LC-MS (Método analítico A): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método LC-MS
04-46	 **{2–bromo–5,8–dioxo–6–[(3R)–oxolan–3–il]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetato de ter–butilo** ^{1}H–RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,49 (s, 9H), 1,94 – 2,15 (m, 1H), 2,28 – 2,51 (m, 1H), 3,75 – 3,94 (m, 3H), 4,02 – 4,21 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,86 – 5,04 (m, 1H), 5,10 – 5,31 (m, 2H), 6,13 (s, 1H).	Intermediario 03-96 38% LC-MS (Método analítico A): R_t = 2,61min; MS (ESIpos): m/z = 453,0 $[M+H]^+$.

Intermediario 04-47

(6-{2-[(ter-butoxicarbonil)amino]etil}-2-etil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)acetato de etilo



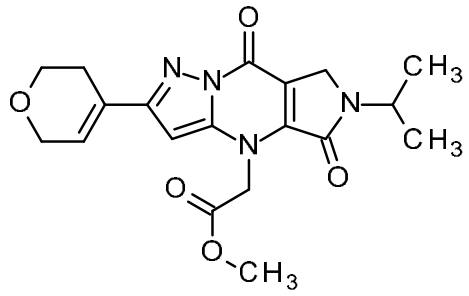
A una solución de (2-etil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)acetato de etilo (950 mg, 3,12mmol) (intermediario 04-44) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agregaron 2-bromoetilcarbamato de *ter-butilo* (1,05 g, 4,68 mmol), y Cs_2CO_3 (3,05 g, 9,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 25 min. Después de enfriar hasta la rt, el solvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por gel de sílice cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 5: 2) para dar 520 mg (37% de rendimiento) del compuesto del título.

^{1}H-RNM (400 MHz, CDCl3) δ [ppm]: 1,11-1,23 (m, 6H), 1,33 (s, 9H), 2,75 (q, 2H), 3,34-3,35 (m, 2H), 3,62-3,63(m, 2H), 4,18 (q, 2H), 4,39 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,85 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico O, 0-2,00 min 5-100% B, 2,00-2,80 min 100% B): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$.

Intermediario 04-48

[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]acetato de metilo



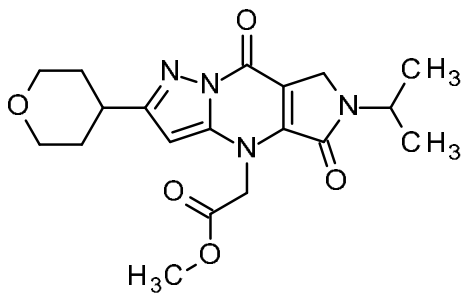
A una solución de [2-bromo-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]acetato de metilo (1,9 g, 4,96 mmol) (intermediario 04-40) en dioxano/agua (v:v = 5:1, 12 ml) se agregó K_2CO_3 (1,70 g, 11,9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (320 mg, 0,5 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano (2,08 g, 9,92 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60ºC durante 40 min bajo atmósfera de nitrógeno. Después de dejar enfriar hasta la rt, se agregó agua y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo (v:v = 1:1) para dar 1,3 g (84% de rendimiento) del compuesto del título.

^{1}H RNM (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 1,24 (d, 6H), 2,49-2,51 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,79-3,83 (m, 2H), 4,25-4,38(m, 5H), 5,41(br, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,38 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico L, 0-1,25 min 10-95% B, 1,25-1,75 min 95% B): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$.

Intermediario 04-49

[5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]acetato de metilo



A una solución de [2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]acetato de metilo (1,3 g, 3,36 mmol) (intermediario 04-48) en metanol (10 ml) se agregó paladio/carbono (10%, 200 mg). La mezcla resultante se agitó a rt durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno (aproximadamente 2 atmósferas). Tras la compleción de la reacción, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó con Cromatografía en columna C18 de fase inversa (C18-gel de sílice,

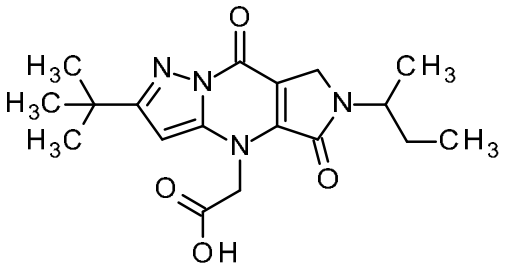
eluyendo con agua (0,1% NH_4HCO_3)–acetonitrilo, 9:1 a 2:3) para producir 1,05 g (69% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H RNM (300 MHz, CD_3OD): δ [ppm] 1,30 (d, 6H), 1,83-1,94 (m, 4H), 3,00-3,09 (m, 1H), 3,52-3,59 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,99-4,03 (m, 2H), 4,35-4,45 (m, 3H), 5,43 (br, 2H), 6,39 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico L, 0-2,10 min 10-95% B, 2,10-2,70 min 95% B): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$.

Intermediario 05-01

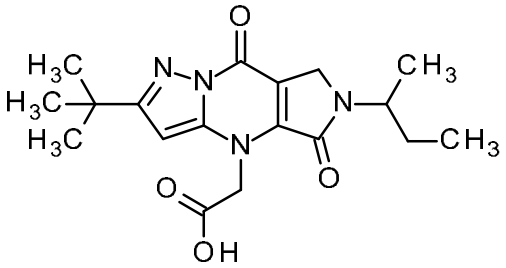
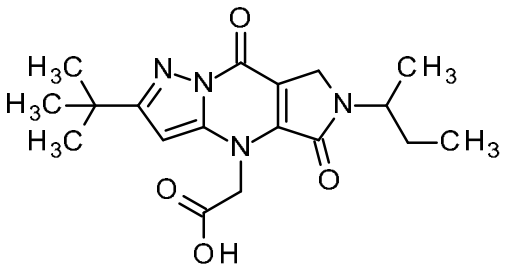
ácido {6-[(±)-butan-2-il]-2-ter-butil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}acético

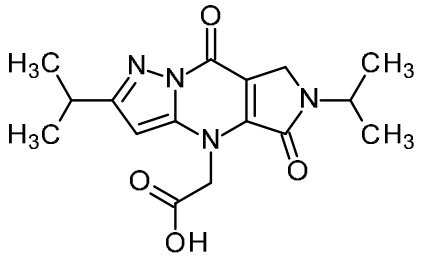
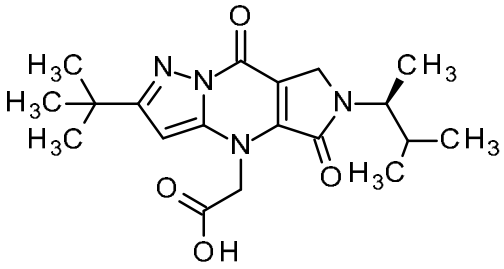


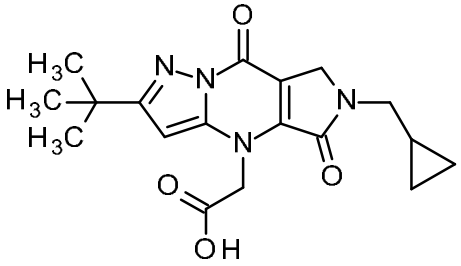
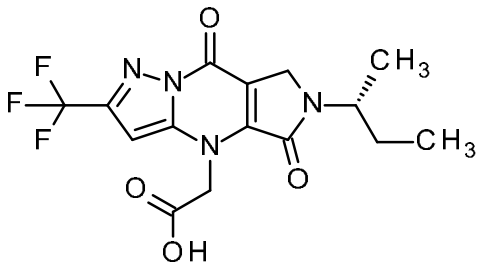
A una solución de {6-[(±)-butan-2-il]-2-ter-butil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}acetato de etilo (158 mg, 0,35 mmol) (intermediario 04) en metanol/tetrahidrofurano (1:1 v/v; 6 ml) se agregó solución acuosa 2 M de hidróxido de litio (2,5 ml), y la reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se acidificó hasta un pH 4 con solución acuosa 2 M de cloruro de hidrógeno y se extrajo con diclocometano (3 x 5 ml). Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir 86,6 mg (47% de rendimiento) del compuesto del título como una goma rosa.

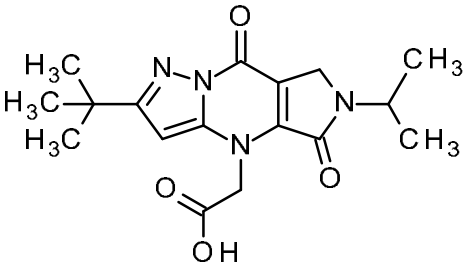
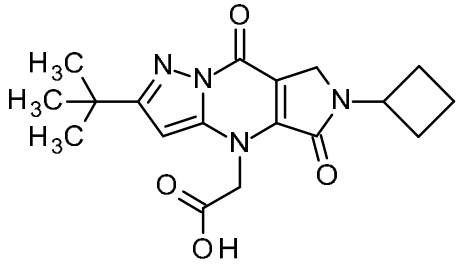
LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,03 min, MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$.

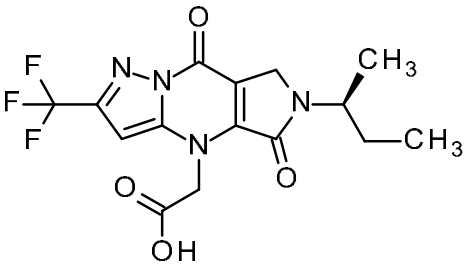
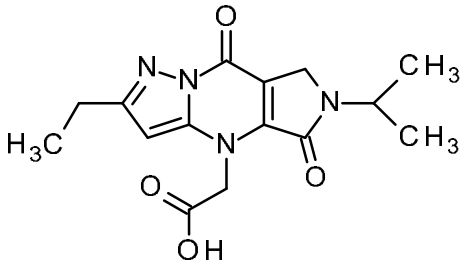
En analogía con el procedimiento descrito para el intermediario 05-01, se prepararon los siguientes intermediarios a partir de los materiales de partida éster apropiados.

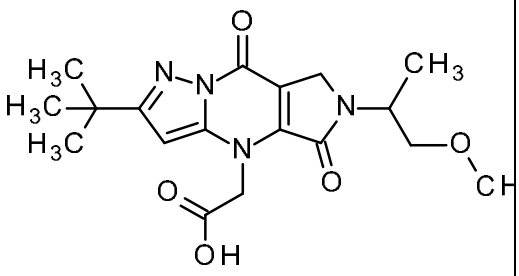
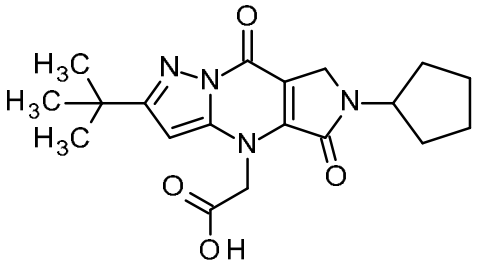
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-02	 **ácido {6–[butan–2–il]–2–ter–butil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** **(enantiómero 1)**	Intermediario 04-01 83% LC-MS (Método analítico A): R_t = 1,00 min; m/z (ESI) = 361 $[M+H]^+$.
05-03	 **ácido {6–[butan–2–il]–2–ter–butil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** **(enantiómero 2)**	Intermediario 04-02 52% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,99 min; m/z (ESI) = 361 $[M+H]^+$.

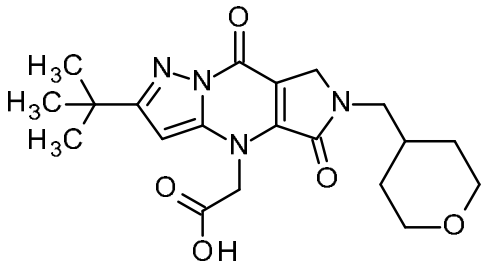
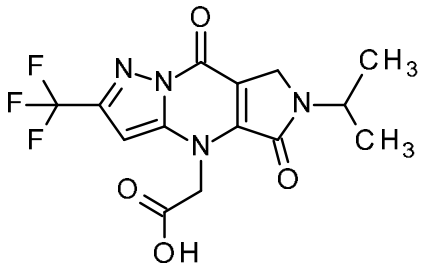
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-04	 **ácido [5,8–dioxo–2,6–di(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acético** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,34 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,34 – 4,25 (m, 1H), 3,01 (hept, 1H), 1,26 (d, 6H), 1,24 (d, 6H).	Intermediario 04-03 47% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 333,6 $[M+H]^+$.
05-05	 **ácido {2–ter–butil–6–[(2S)–3–metilbutan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético**	Intermediario 04-04 80% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$.

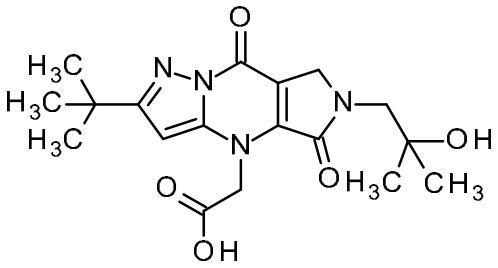
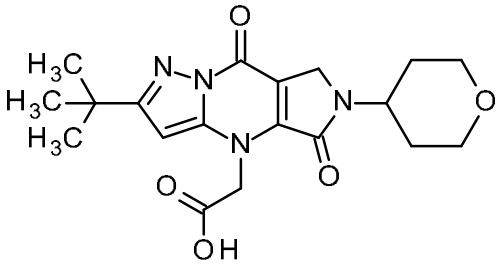
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-06	 **ácido [2–ter–butil–6–(ciclopropilmetil)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acético** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 6,03 (s, 1H), 5,36 (br. s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,52 (s, 1H), 3,46 (d, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,05 (m, 1H), 0,66 (m, 2H), 0,35 (m, 2H).	Intermediario 04-05 92% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 359 $[M+H]^+$.
05-07	 **ácido {6–[(2R)–butan–2–il]–5,8–dioxo–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 7,27 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,52 – 4,29 (m, 2H), 4,17 – 4,08 (m, 1H), 1,70 – 1,52 (m, 2H), 1,24 (d, 3H), 0,80 (t, 3H).	Intermediario 04-06 72% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 373,0 $[M+H]^+$.

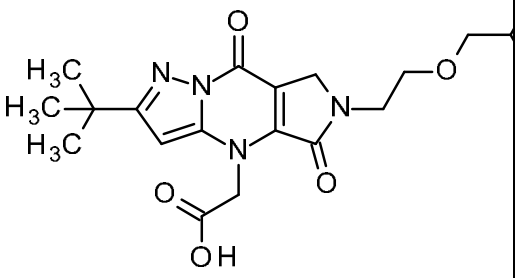
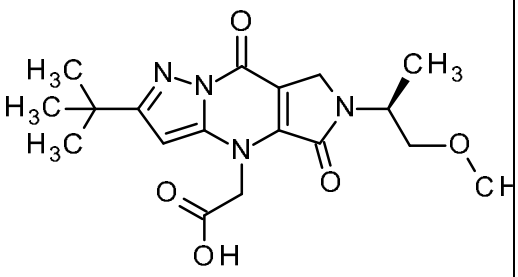
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-08	 **ácido [2–ter–butil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acético** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,33 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,34 – 4,25 (m, 1H), 1,31 (s, 9H), 1,24 (d, 6H).	Intermediario 04-07 75% LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,27min, MS (ESIpos): m/z = 347,05 $[M+H]^+$.
05-09	 **ácido (2–ter–butil–6–ciclobutil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)acético** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,58 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,66 – 4,57 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,42 – 2,32 (m, 2H), 2,19 – 2,11 (m, 2H), 1,77 – 1,65 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).	Intermediario 04-08 85% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 359,05 $[M+H]^+$.

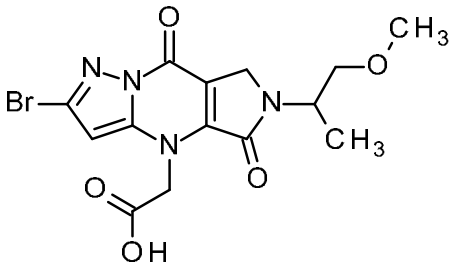
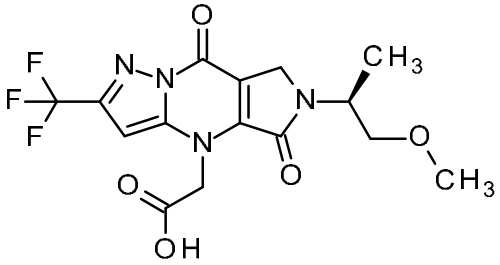
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-10	 **ácido {6–[(2S)–butan–2–il]–5,8–dioxo–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético**	Intermediario 04-09 85% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,97min; MS (ESIpos): m/z = 373 $[M+H]^+$.
05-11	 **ácido [2–etil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acético** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,34 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,35 – 4,26 (m, 1H), 2,70 (q, 2H), 1,27 – 1,23 (m, 9H).	Intermediario 04-10 62% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 319 $[M+H]^+$.

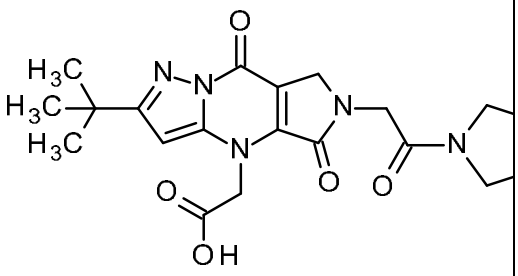
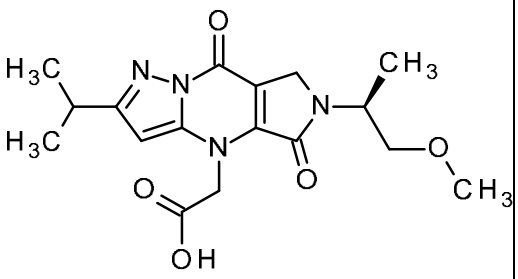
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-12	 **ácido {2–ter–butil–6–[(±)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético**	Intermediario 04-11 70% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$.
05-13	 **ácido (2–ter–butil–6–ciclopentil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)acético** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,31 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,45 (p, 1H), 4,40 (s, 2H), 1,95 – 1,86 (m, 2H), 1,79 – 1,66 (m, 4H), 1,64 – 1,57 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).	Intermediario 04-12 67% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 373 $[M+H]^+$.

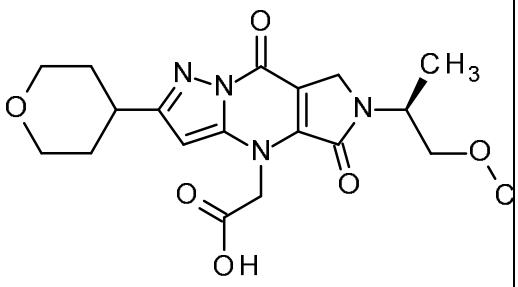
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-14	 **ácido [2–ter–butil–5,8–dioxo–6–(tetrahidro–2H–piran–4–ilmetil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acético** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,93 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,03 – 3,80 (m, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,29 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,31 (s, 11H).	Intermediario 04-13 91% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,14, MS (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$.
05-15	 **ácido [5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acético** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 7,28 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,43 – 4,25 (m, 1H), 1,26 (d, 6H).	Intermediario 04-14 63% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 359 $[M+H]^+$.

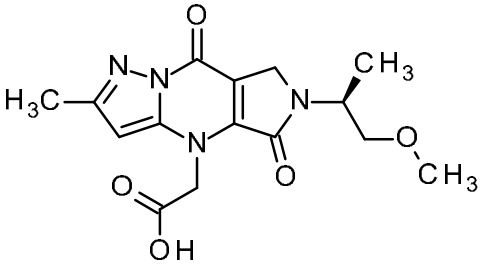
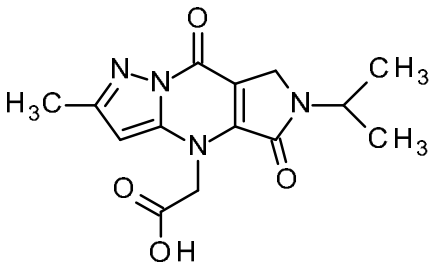
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-16	 **ácido [2–ter–butil–6–(2–hidroxi–2–metilpropil)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acético**	Intermediario 04-15 72% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$.
05-17	 **ácido [2–ter–butil–5,8–dioxo–6–(tetrahidro–2H–piran–4–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acético**	Intermediario 04-16 81% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$.

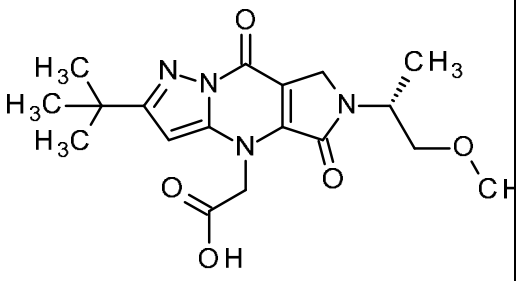
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-18	 **ácido {6–[2–(benciloxi)etil]–2–ter–butil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,38 (s, 1H), 7,36 – 7,19 (m, 5H), 6,60 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,74 – 3,64 (m, 4H), 1,31 (s, 9H).	Intermediario 04-17 65% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 439,1 $[M+H]^+$.
05-19	 **ácido {2–ter–butil–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético**	Intermediario 04-18 77% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$.

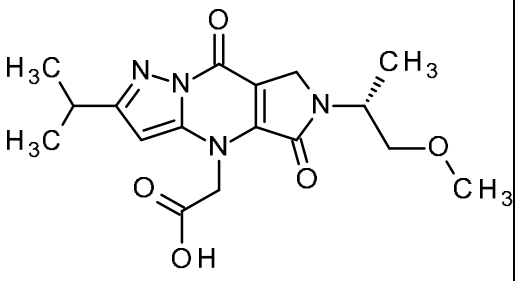
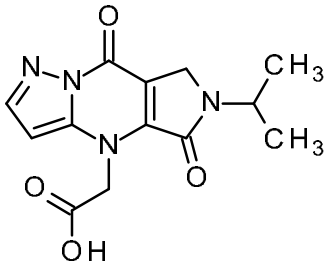
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-20	 **ácido {2–bromo–6–[(±)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,91 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,55 – 4,25 (m, 3H), 3,56 (dd, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,21 (d, 3H).	Intermediario 04-19 75% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,81 min, MS (ESIpos): m/z = 399,0/ 400,8 $[M+H]^+$.
05-21	 **ácido {6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (500 MHz, Metanol–d4) δ [ppm]: 6,92 (s, 1H), 5,60 – 5,42 (m, 2H), 4,59 – 4,51 (m, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,34 (d, 3H).	Intermediario 04-20 78% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$.

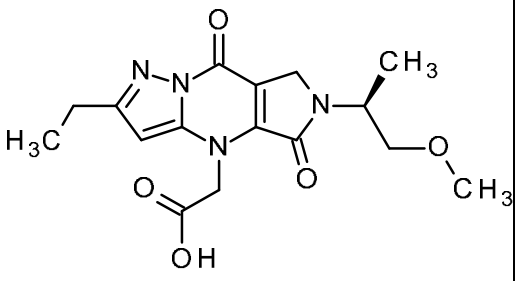
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-22	 **ácido {2–ter–butil–5,8–dioxo–6–[2–oxo–2–(pirrolidin–1–il)etil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético**	Intermediario 04-21 74% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$.
05-23	 **ácido {6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–2–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético**	Intermediario 04-22 53% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 363 $[M+H]^+$.

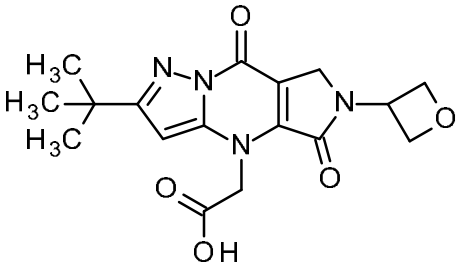
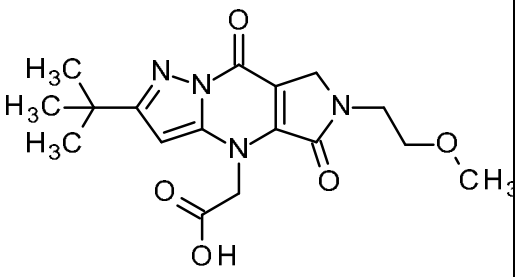
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-24	 **ácido {6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–2–(tetrahidro–2H–piran–4–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,37 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,44 – 4,27 (m, 3H), 3,96 – 3,90 (m, 2H), 3,59 – 3,42 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,98 (tt, 1H), 1,93 – 1,86 (m, 2H), 1,78 – 1,64 (m, 2H), 1,21 (d, 3H).	Intermediario 04-23 87% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$.

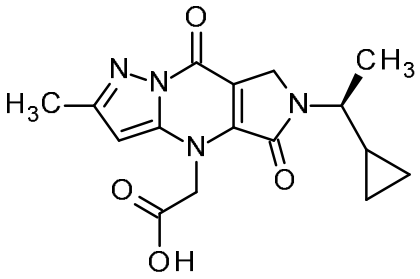
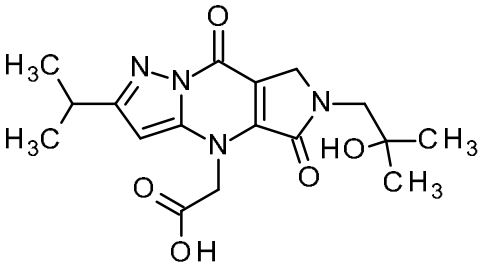
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-25	 **ácido {6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–2–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,38 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,47 – 4,26 (m, 3H), 3,56 (dd, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,21 (d, 3H).	Intermediario 04-24 55% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 335 $[M+H]^+$.
05-26	 **ácido [2–metil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acético** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,38 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,34 – 4,23 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,24 (d, 6H).	Intermediario 04-25 58% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,76min, MS (ESIpos): m/z = 305 $[M+H]^+$.

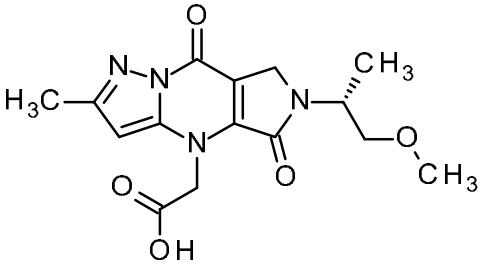
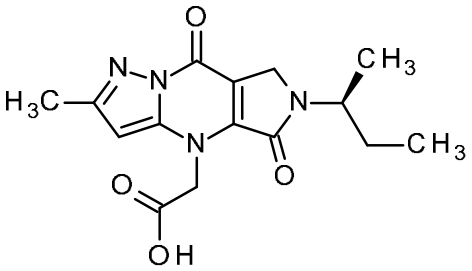
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-27	 **ácido {2–ter–butil–6–[(2R)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 6,00 (s, 1H), 5,50 – 5,19 (m, 2H), 4,59 – 4,51 (m, 1H), 4,47 – 4,34 (m, 2H), 3,54 – 3,46 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,30 (d, 3H).	Intermediario 04-26 84% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$.

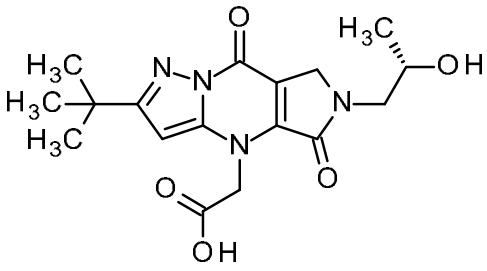
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-28	 **ácido {6–[(2R)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–2–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,97 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,58 – 4,51 (m, 1H), 4,47 – 4,34 (m, 2H), 3,54 – 3,43 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 1,33 – 1,29 (m, 9H).	Intermediario 04-27 95% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 363 $[M+H]^+$.
05-29	 **ácido [5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acético** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,39 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,36 – 4,24 (m, 1H), 1,26 (d, 6H).	Intermediario 04-28 57% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 291 $[M+H]^+$.

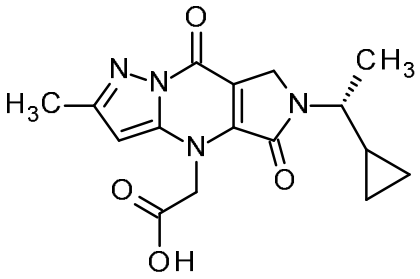
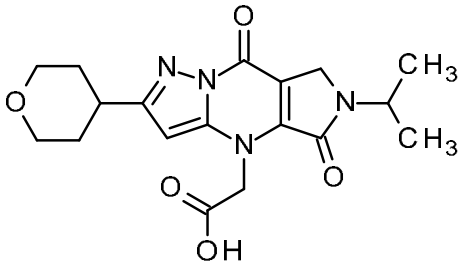
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-30	 **ácido {2–etil–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,92 (s, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,51 – 4,43 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,05 (q, 1H), 3,46 – 3,43 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 1,24 (t, 6H).	Intermediario 04-29 83% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 349 $[M+H]^+$.

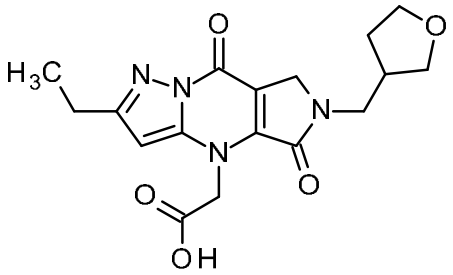
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-31	 **ácido [2–ter–butil–6–(oxetan–3–il)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acético** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 5,96 (s, 1H), 5,43 – 5,32 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,84 (m, 4H), 4,58 (s, 2H), 1,32 (s, 9H).	Intermediario 04-30 59% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,86, MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$.
05-32	 **ácido [2–ter–butil–6–(2–metoxietil)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acético** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,59 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).	Intermediario 04-31 94% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 363,05 $[M+H]^+$.

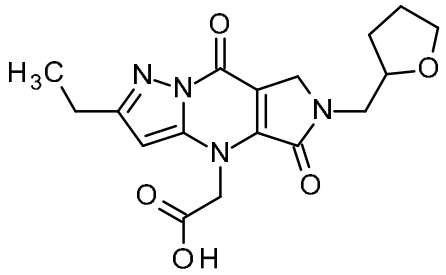
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-33	 **ácido {6–[(1S)–1–ciclopropiletil]–2–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,39 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,55 – 3,40 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,33 – 1,08 (m, 4H), 0,64 – 0,12 (m, 4H).	Intermediario 04-32 89% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$.
05-34	 **ácido [6–(2–hidroxi–2–metilpropil)–5,8–dioxo–2–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acético**	Intermediario 04-33 34% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 363 $[M+H]^+$.

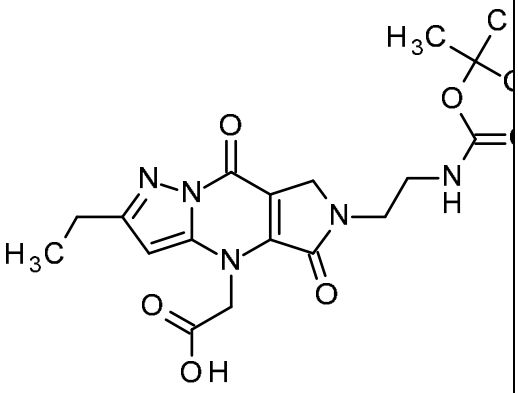
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-35	 **ácido {6–[(2R)–1–metoxipropan–2–il]–2–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 13,38 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,49 – 4,20 (m, 3H), 3,56 (dd, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,21 (d, 3H).	Intermediario 04-34 59% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 335 $[M+H]^+$.
05-36	 **ácido {6–[(2S)–butan–2–il]–2–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 7,70 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,48 (d, 1H), 5,36 (d, 1H), 4,37 – 4,27 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,77 – 1,55 (m, 2H), 1,31 (d, 3H), 0,92 (t, 3H).	Intermediario 04-35 70% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 319 $[M+H]^+$.

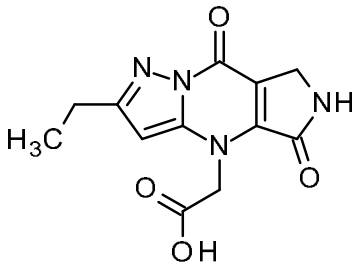
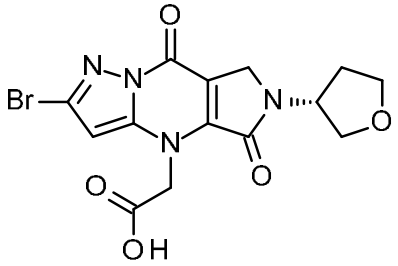
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-37	 **ácido {2–ter–butil–6–[(2S)–2–hidroxipropil]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 6,60 (s, 1H), 5,34 – 5,23 (m, 2H), 4,47 – 4,43 (m, 2H), 3,95 – 3,89 (m, 1H), 3,46 – 3,40 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,06 (d, 3H).	Intermediario 04-36 99% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 363,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-38	 **ácido {6–[(1R)–1–ciclopropiletil]–2–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 6,74 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,53 – 3,31 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,13 (d, 3H), 0,89 – 0,72 (m, 1H), 0,55 – 0,39 (m, 1H), 0,39 – 0,22 (m, 1H), 0,22 – 0,09 (m, 2H).	Intermediario 04-37 57% LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$.
05-39	 **ácido [5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–2–(tetrahidro–2H–piran–4–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acético**	Intermediario 04-49 34% LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-40	 **ácido {2–etil–5,8–dioxo–6–[(±)–tetrahidrofuran–3–ilmetil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (t, 3H), 1,56 (dq, 1H), 1,90–2,01 (m, 1H), 2,55–2,65 (m, 1H), 2,69 (q, 2H), 3,40–3,45 (m, 1H), 3,50 (d, 2H), 3,58–3,79 (m, 3H), 4,38–4,48 (m, 2H), 5,28 (br s, 2H), 6,49 (s, 1H), 13,39 (br s, 1H).	Intermediario 04-41 77% LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,64 min; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$.

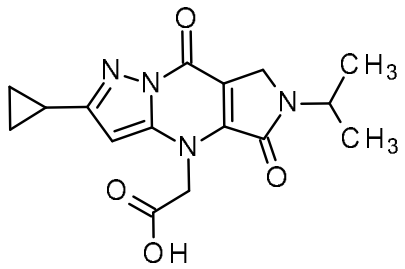
Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-41	 **ácido {2–etil–5,8–dioxo–6–[(±)–tetrahidrofuran–2–ilmetil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]:1,24 (t, 3H), 1,49–1,59 (m, 1H), 1,76–2,01 (m, 3H), 2,69 (q, 2H), 3,46–3,54 (m, 1H), 3,56–3,69 (m, 2H), 3,75–3,83 (m, 1H), 4,06 (qd, 1H), 4,39–4,50 (m, 2H), 5,28 (br s, 2H), 6,48 (s, 1H), 13,42 (br s, 1H).	Intermediario 04-42 65% LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-42	 **ácido (6–{2–[(ter–butoxicarbonil)amino]etil}–2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)acético** ^{1}H–RNM (400 MHz, CDCl3) δ [ppm]: 1,33 (t, 3H), 1,59 (s, 9H), 2,73–2,79 (m, 2H), 3,19–3,35 (m, 2H), 3,62–3,73 (m, 2H), 4,12–4,33 (m, 2H), 4,87–5,36 (m, 2H), 5,98 (s, 1H).	Intermediario 04-47 45% LC-MS (Método analítico N, 0-1,30 min 10-95% B, 1,30-1,70 min 95% B): R_t = 0,58 min; MS (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-43	 **ácido (2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)acético** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (t, 3H), 2,69 (q, 2H), 4,26 (s, 2H), 5,27 (br s, 2H), 6,46 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 13,38 (br s, 1H).	Intermediario 04-44 85% LC-MS (Método G): R_t = 0,54 min; MS (ESIpos): m/z = 277 $[M+H]^+$.
05-44	 **ácido {2–bromo–5,8–dioxo–6–[(3R)–oxolan–3–il]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,01 – 2,11 (m, 1H), 2,21 – 2,32 (m, 1H), 3,66 – 3,79 (m, 2H), 3,86 (dd, 1H), 3,96 – 4,04 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,73 – 4,86 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 13,46 (s, 1H).	Intermediario 04-46 72% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 397 $[M+H]^+$

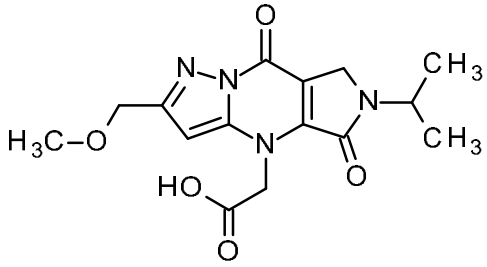
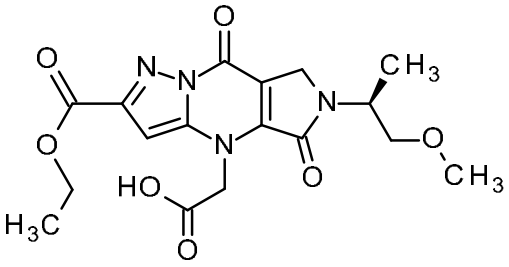
Intermediario 05-45

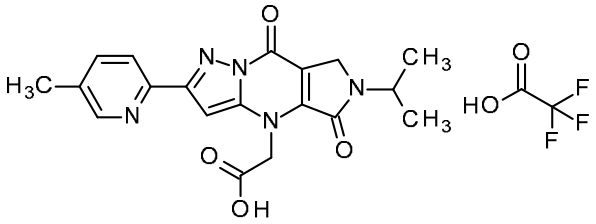
ácido [2-ciclopropil-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]acético



A una solución de (2-ciclopropil-6-isopropil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)acetato de *ter-butilo* (120 mg, 0,331 mmol) (intermediario 04-38) en diclorometano (3 ml) se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a rt durante 18 h. Tras la compleción de la reacción, el solvente se retiró al vacío para dar 120 mg (bruto) del compuesto del título como un sólido amarillo. Se usó directamente para el paso siguiente sin purificación adicional.

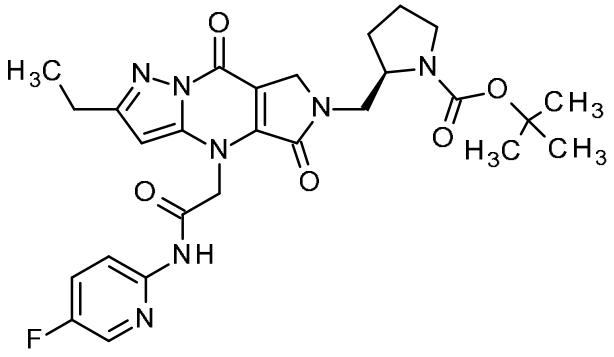
LC-MS (Método analítico K, 0-1,1 min 5-100% B, 1,1-1,7 min 100% B): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-46	 **ácido [2–(metoximetil)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acético**	Intermediario 04-39 bruto LC-MS (Método analítico K, 0-1,2 min 5-95% B, 1,2-1,7 min 95% B): R_t = 0,66 min; MS (ESIpos): m/z = 335 $[M+H]^+$.
05-47	 **ácido {2–(etoxicarbonil)–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acético** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,32 (d, 3H), 1,42 (t, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,51 – 3,54 (m, 2H), 4,42 – 4,49 (m, 4H), 4,53 – 4,60 (m, 1H), 5,30 – 5,44 (m, 1H), 5,52 (d, 1H), 6,72 (s, 1H).	Intermediario 04-43 bruto LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estructura Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento Método de LC-MS
05-48	 **ácido [2–(5–metilpiridin–2–il)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acético— ácido trifluoroacético (1/1)** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,26 (d, 6H), 2,38 (s, 3H), 4,32 (hept, 1H), 4,42 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,82 – 7,88 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,52 – 8,57 (m, 1H).	Intermediario 04-45 91% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 382 $[M+H]^+$.

Intermediario 06-01

(2R)-2-{[2-etil-4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-5,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il]metil}pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo



A una solución de (2R)-2-[(2-etil-5,8-dioxo-5,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)metil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (1,30 g,

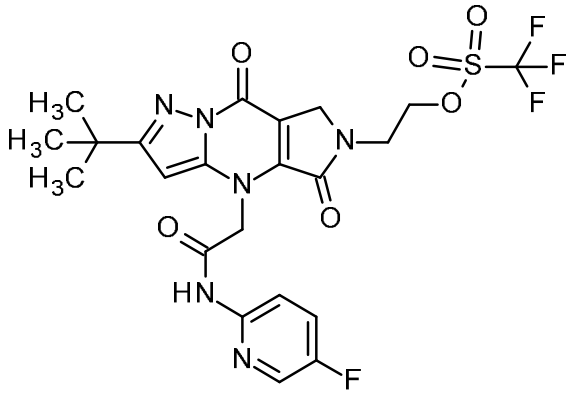
3,3 mmol) (intermediario 03-44) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) se agregaron Na_2CO_3 (1,37 g, 12,9 mmol), y 2-bromo-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (906 mg, 3,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80ºC durante 1 hora. Después de enfriar hasta la rt, se agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con diclocometano–metanol, 10:1) para conseguir 699 mg (38% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}H-RNM (400 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 1,30 (t, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,74-1,86 (m, 4H), 2,80 (q, 2H), 2,81-2,92 (m, 2H), 4,20-4,23 (m, 3H), 4,42 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 8,04-8,06 (m, 1H), 8,21 (d, 1H).

LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,6 min 95% B): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$.

Intermediario 06-02

trifluorometansulfonato de 2-[2-ter-butil-4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-5,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il]etilo

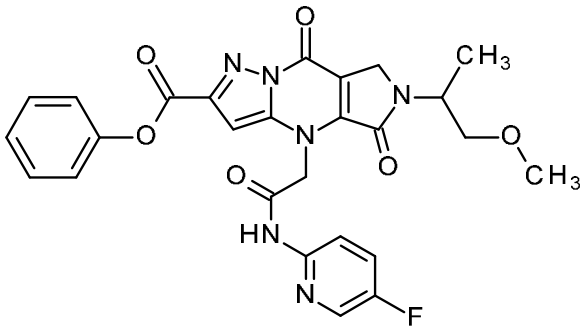


Una suspensión de 2-[2-ter-butil-6-(2-hidroxietil)-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (200 mg, 0,40 mmol) (ejemplo 135) en diclorometano (2 ml) se enfrió hasta -78 °C y piridina (97 µl, 1,20 mmol) se agregó seguido de anhídrido trifluorometansulfónico (88 µl, 0,52 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua, la fase orgánica se separó, se lavó con solución

acuosa sato. de cloruro de amonio y la fase orgánica se pasó a través de una fritura hidrofóbica y se usó directamente sin purificación como una solución en diclorometano.

Intermediario 06-03

4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-6-[(±)-1-metoxipropan-2-il]-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de fenilo



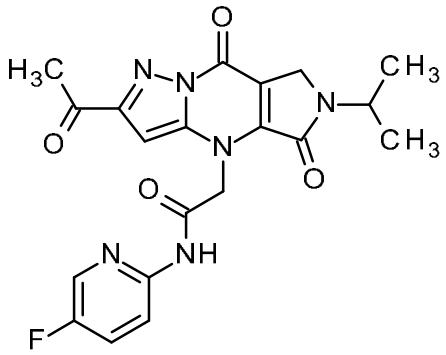
Una suspensión de 2-[2-bromo-6-(1-metoxipropan-2-il)-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (50 mg, 0,10 mmol) (ejemplo 36), formiato de fenilo (33 ul, 0,30 mmol), trietilamina (0,05 ml, 0,37 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (3,4 mg, 0,016 mmol) en acetonitrilo anhidro (1 ml) se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 10 min. Luego se agregó t-$Bu_3Ph{\cdot}HBF_4$ (18 mg, 0,06 mmol) y la reacción se calentó por radiación en microondas a 70°C durante 1 h, luego a 90°C durante un total de 4 h. El solvente se retiró bajo un chorro estable de aire y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de ácido cítrico (5% p/v). La fase orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material residual se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptanos–acetato de etilo, 3:2 a 0:1) para producir 16 mg (32% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido beige.

^{1}H RNM (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 11,11 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,09 - 7,95 (m, 1H), 7,75 (ddd, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 3H), 5,63 (s, 2H), 4,52 (d, 1H), 4,44 - 4,33 (m, 2H), 3,58 (dd, 1H), 3,46 (dd, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,23 (d, 3H).

LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,12 min, MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$.

Intermediario 06-04

2-[2-acetil-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida

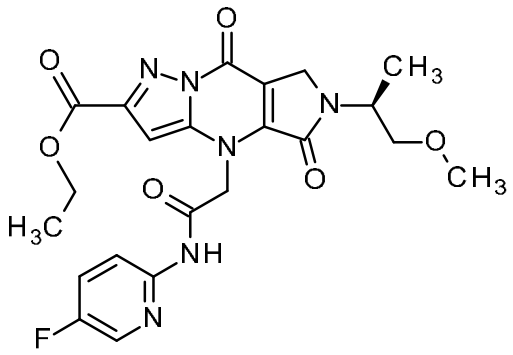


A una solución de 2-acetil-6-isopropil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-5,8-diona (160 mg, 0,58 mmol) (intermediario 03-108), in *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se agregó 2-bromo-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (163 mg, 0,7 mmol) y Na_2CO_3 (123 mg, 1,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta rt, se agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó (Na_2SO_4). El solvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con diclocometano–metanol, 10:1) para producir 200 mg (80% de rendimiento) del compuesto del título como aceite rosa.

LC-MS (Método analítico K, 0-1,1 min 5-100% B, 1,1-1,8 min 100% B): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$.

Intermediario 06-05

4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-6-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



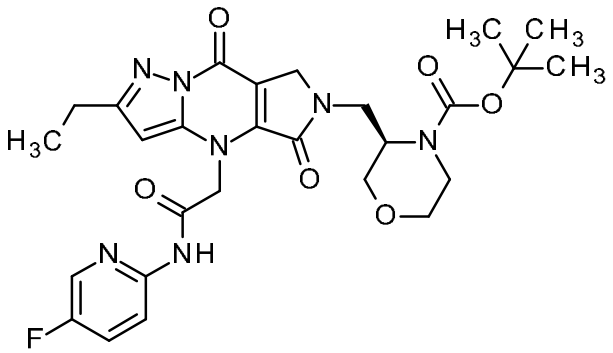
A una solución de ácido {2-(etoxicarbonil)-6-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}acético (630 mg, 75% de pureza, 1,20 mmol) (intermediario 05-47) y 5-fluoropiridin-2-amina (162 mg, 1,45 mmol) en diclorometano (2 ml), se agregó N,N-diisopropiletilamina (630 µl, 3,6 mmol) y T_3P (1,4 ml, 50% en acetato de etilo, 2,4 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a rt, la mezcla de reacción se lavó con NaOH 2 M (2 ml) y la fase acuosa se extrajo en forma adicional con diclocometano. Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptanos-acetona, 19:1 a 7:13) para producir 474 mg (70% de rendimiento, 86% de pureza) del compuesto del título como una goma marrón.

1H RNM (500 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: = 1,33 (d, 3H), 1,41 (t, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,53 (d, 2H), 4,41 - 4,46 (m, 3H), 4,51 (t, 1H), 4,63 (dt, 1H), 5,29 - 5,47 (m, 1H), 5,49 - 5,67 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 8,02 - 8,22 (m, 2H), 9,30 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,03 min, MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$.

Intermediario 06-06

(3R)-3-{[2-etil-4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-5,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il]metil}morfolin-4-carboxilato de ter-butilo



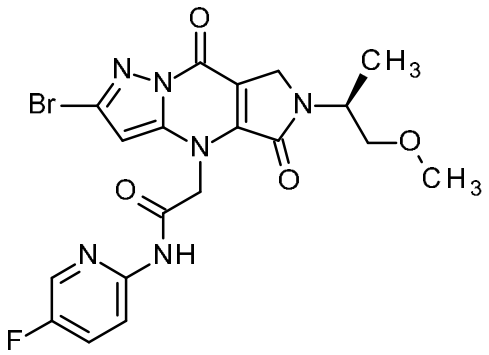
Una suspensión de (3*R*)-3-[(2-etil-5,8-dioxo-5,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)metil]morfolin-4-carboxilato de ter-butilo (200 mg, 89% de pureza, 426 µmol) (intermediario 03-59), 2-cloro-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (201 mg, 80% de pureza, 853 µmol) y K_2CO_3 (118 mg, 853 µmol) en acetonitrilo (4,2 ml) se calentó a 80°C durante 1 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se concentró al vacío, con el material residual repartido entre 20% isopropanol/diclocometano y agua. La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se reextrajo con alícuotas adicionales de 20% isopropanol/diclocometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El material residual se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con diclocometano–metanol, 1:0 a 9:1) para producir 121 mg (41% de rendimiento, 83% de pureza) del compuesto del título como un sólido marrón.

^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,04 - 1,42 (m, 12H), 2,85 (q, 2H), 3,33 - 3,99 (m, 8H), 4,21 - 4,50 (m, 2H), 4,55 - 4,86 (m, 1H), 5,12 - 5,58 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 7,34 - 7,50 (m, 1H), 8,05 - 8,24 (m, 2H).

LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,07 min, MS (ESIPos): m/z = 570 $[M+H]^+$.

Intermediario 06-07

2-{2-bromo-6-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



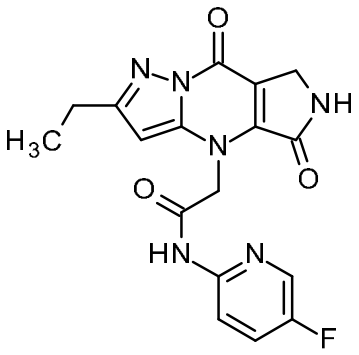
Una suspensión de 2-bromo-6-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-5,8-diona (2,00 g, 5,86 mmol) (intermediario 03-63), 2-cloro-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (1,22 g, 6,45 mmol), y K_2CO_3 (891 mg, 6,45 mmol) en acetonitrilo (27 ml) se agitó a reflujo durante 3 h. Se agregó 2-cloro-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (608 mg, 3,22 mmol) adicional y la reacción se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de este tiempo, se agregaron K_2CO_3 (446 mg, 3,22 mmol) y KI (146 mg, 0,88 mmol) adicionales y la reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la rt y se concentró bajo presión reducida. El material residual se repartió entre acetato de etilo y agua, con la fase orgánica separada y la fase acuosa extraída nuevamente con acetato de etilo adicional. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna sobre un Biotage Isolera Four [Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50 g; 0-50% acetato de etilo en diclorometano], y las fracciones que contenían producto se combinaron para producir el compuesto del título (1,21 g, 38%) como sólido marrón.

^{1}H RNM (500 MHz, Metanol-d4) δ [ppm]: 1,33 (d, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,54 (dd, 1H), 3,63 (dd, 1H), 4,42 - 4,57 (m, 3H), 5,50 - 5,69 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 1H), 8,03 - 8,14 (m, 1H), 8,23 - 8,25 (m, 1H).

LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,04 min, MS (ESIPos): m/z = 493 $[M+H]^+$.

Intermediario 06-08

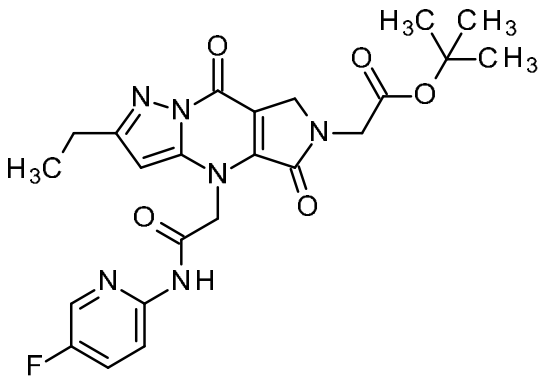
2-(2-etil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



A una solución de ácido 2-(2-etil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-*a*]pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)acético (500 mg, 1,80 mmol) (intermediario 05-43) en diclorometano (10 ml) se agregaron 5-fluoropiridin-2-amina (304 mg, 2,72 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (466 mg, 3,62 mmol) y T_3P (50% en peso en acetato de etilo, 3,5 ml, 5,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la compleción de la reacción, se agregó agua. La solución resultante se extrajo con diclocometano. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó con gel de sílice cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 5: 2) para dar 480 mg (72%) del producto como un sólido amarillo.
LC-MS (Método analítico K, 0-2,00 min 5-95% B): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$.

Intermediario 06-09

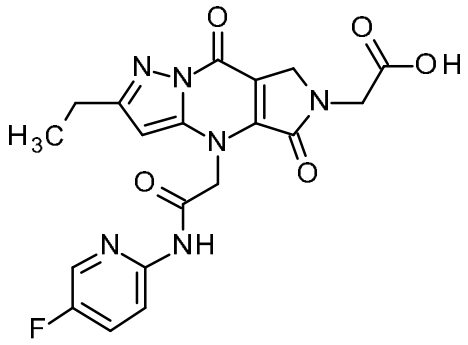
[2-etil-4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-5,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il]acetato de ter-butilo



A una solución de 2-(2-etil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-*a*]pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (480 mg, 1,30 mmol) (intermediario 06-08) en *N,N*-dimetilformamida (12 ml) se agregaron 2-bromoacetato de *ter-butilo* (379 mg, 1,95 mmol) y carbonato de cesio (1,3 g, 3,89 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 30 minutes bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se agregó agua y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía en columna (acetato de etilo: éter de petróleo = 1: 3) para dar 450 mg (72%) del producto como un sólido amarillo.
LC-MS (Método analítico R, 0-2,00 min 5-95% B): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$.

Intermediario 06-10

ácido [2-etil-4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-5,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il]acético

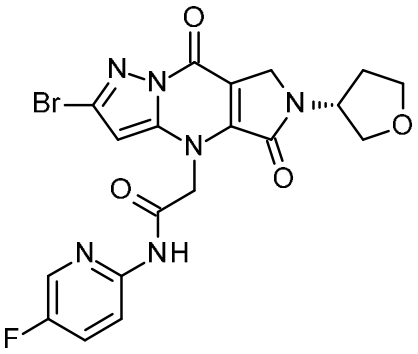


A una solución de 2-(2-etil-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-5,8-dioxo-5,8-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-6(7*H*)-il)acetato de *ter-butilo* (450 mg, 0,928 mmol) (intermediario 06-09) en diclorometano (10 ml) se agregó ácido trifluoroacético (2,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la compleción de la reacción, el solvente se retiró al vacío y se agregó agua. Se agregó solución de bicarbonato de sodio para ajustar el valor de pH a 5 y la solución resultante se purificó por *Prep*-HPLC [Fase móvil A: Agua (0,1% TFA), Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 7% B a 27% B en 8 min] para dar 252 mg (60%) del producto como un sólido blanco.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 2,67-2,72 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 5,45 (br, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,95-8,05 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,11 (s, 1H), 13,12 (br, 1H).
LC-MS (Método analítico Q, 0-3,00 min 5-95% B): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$.

Intermediario 06-11

2-{2-bromo-5,8-dioxo-6-[(3R)-oxolan-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



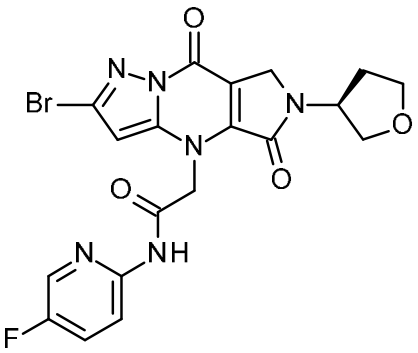
A una solución de ácido {2-bromo-5,8-dioxo-6-[(3R)-oxolan-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}acético (355 mg, 90% de pureza, 804 µmol) (intermediario 05-44) y 5-fluoropiridin-2-amina (135 mg, 1,21 mmol) en diclorometano (5 ml), se agregó diisopropiletilamina (700 µl, 4,0 mmol) y T3P (50% in acetato de etilo, 948 µl, 1,6 mmol). La reacción se agitó durante 1h, la reacción se desactivó con $NaHCO_3$ sat. ac., y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclocometano, y los orgánicos combinados se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptanos-acetato de etilo-metanol, 1:3:0 a 0:1:0 a 0:4:1 para producir 180 mg (43% de rendimiento) del compuesto del título como un polvo blancuzco.

^{1}H-RNM (250 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,97 - 2,13 (m, 1H), 2,33 - 2,52 (m, 1H), 3,78 - 3,98 (m, 3H), 4,04 - 4,20 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,95 - 5,12 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,43 (ddd, 1H), 8,04 - 8,20 (m, 2H), 8,98 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$.

Intermediario 06-12

2-{2-bromo-5,8-dioxo-6-[(3S)-oxolan-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



Una suspensión de 2-bromo-6-[(3S)-oxolan-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-5,8-diona (1,29 g, 3,80 mmol) (intermediario 03-97), 2-bromo-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (1,33 g, 5,71 mmol) y carbonato de potasio (789 mg, 5,71 mmol) en acetonitrilo (16 ml) se agitó a 80°C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la rt, y el acetonitrilo se retiró bajo presión reducida. El residuo resultante se absorbió en acetato de etilo y agua, las fases se separaron, y la fase acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron (MgSO4), se filtraron y se combinaron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptanos-acetato de etilo, 1:0 a 1:1), luego se purificaron de manera adicional por cromatografía Biotage Isolera™ (C-18 gel de sílice, eluyendo con agua-MeCN (+0,1% ácido fórmico), 1:0 a 0:1) para producir 518,2 mg (28% de rendimiento) del compuesto del título como un polvo blanco.

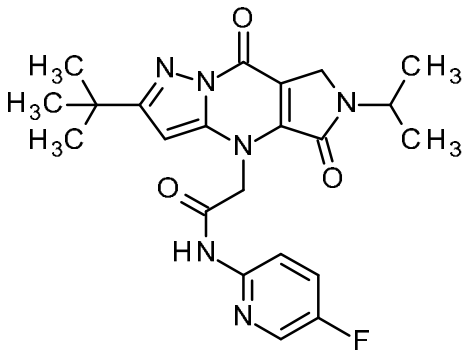
^{1}H-RNM (500 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 2,00 - 2,10 (m, 1H), 2,36 - 2,48 (m, 1H), 3,80 - 3,88 (m, 2H), 3,91 (dd, 1H), 4,07 - 4,18 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,96 - 5,05 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,43 (ddd, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 9,08 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,40 min; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$.

SECCIÓN EXPERIMENTAL – EJEMPLOS

Ejemplo 1

2-[2-ter-butil-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida

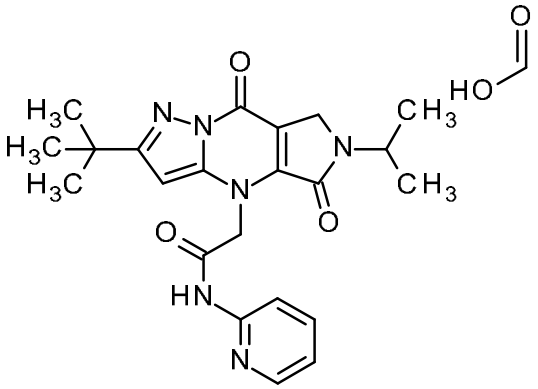


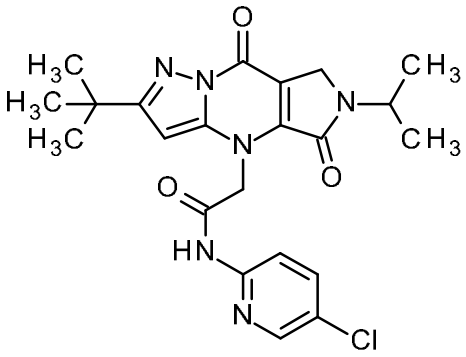
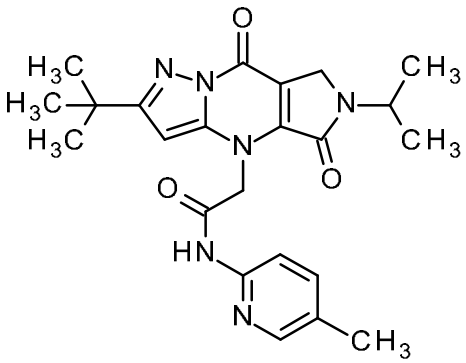
Ácido (2-ter-Butil-6-isopropil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)acético (600 mg, 1,73 mmol) (intermediario 05-08), 5-fluoropiridin-2-amina (214 mg, 1,91 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,91 ml, 5,2 mmol) se disolvieron en diclorometano (31 ml). Se agregó T_3P (2,02 ml, 3,46 mmol, 50% en acetato de etilo) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (40 ml) y la fase acuosa se extrajo de manera adicional con diclocometano (2 x 40 ml). Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptanos–acetato de etilo, 1:0 a 0:1). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para producir un sólido en polvo rosa. Este sólido se calentó en metanol (40 ml), se recolectó por filtración y se secó al vacío para producir 327 mg (42% de rendimiento) del compuesto del título como un polvo blanco-rosa.

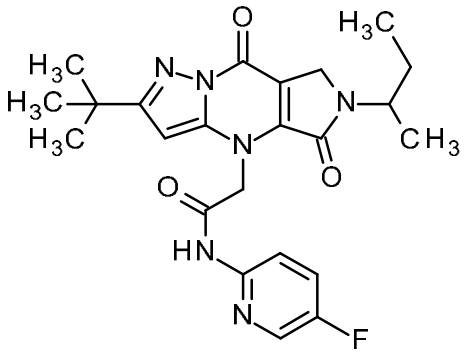
^{1}H RNM (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,23 (d, 6H), 1,31 (s, 9H), 4,17 - 4,49 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,58 - 7,85 (m, 1H), 7,88 - 8,18 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,07 (s, 1H).

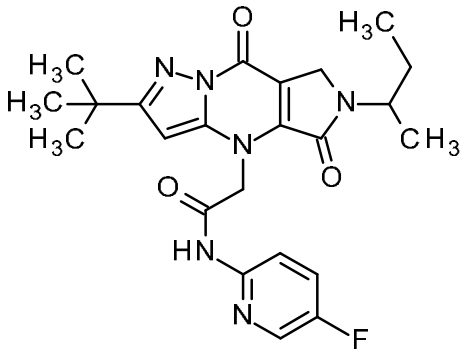
LC-MS (Método analítico F): R_t = 2,92 min; m/z (ESIpos) = 441 $[M+H]^+$.

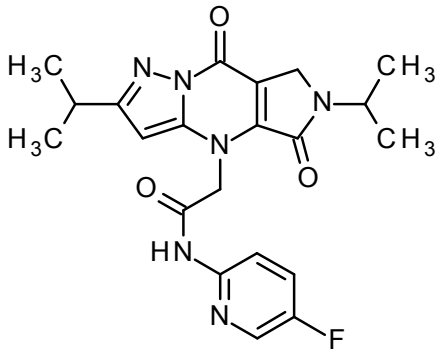
En analogía con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 se prepararon los siguientes ejemplos usando el ácido carboxílico apropiado y amina como materiales de partida.

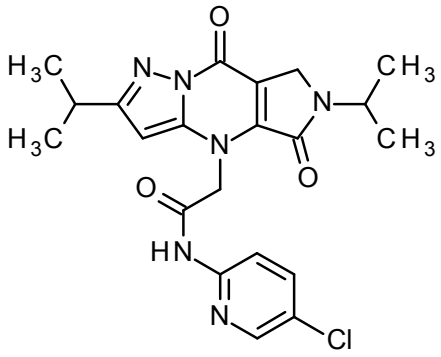
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
2	 **ácido fórmico de 2–[2–ter–butil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(piridin–2–il)acetamida– (1:1)** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 1,31 (s, 9H), 4,17 – 4,47 (m, 3H), 5,47 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,00 – 7,22 (m, 1H), 7,64 – 7,84 (m, 1H), 7,84 – 8,03 (m, 1H), 8,29 – 8,44 (m, 1H), 10,94 (s, 1H).	Intermediario 05-08 50% LC-MS (Método analítico F): R_t = 2,64 min, m/z (ESI) = 422,2 $[M+H]^+$.

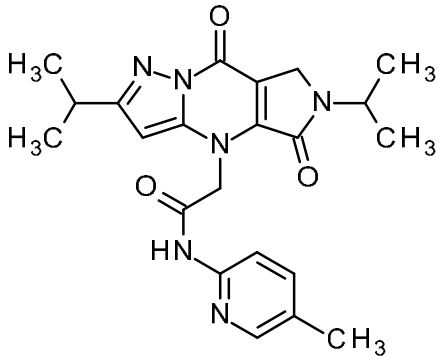
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
3	 **2–[2–ter–butil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–cloropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 1,30 (s, 9H), 4,19 – 4,45 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,78 – 8,05 (m, 2H), 8,32 – 8,50 (m, 1H), 11,15 (s, 1H).	Intermediario 05-08 48% LC-MS (Método analítico F): R_t = 3,2 min, m/z (ESI) = 457,2 $[M+H]^+$.
4	 **2–[2–ter–butil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–metilpiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 1,30 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 4,15 – 4,45 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 10,85 (s, 1H).	Intermediario 05-08 48% LC-MS (Método analítico F): R_t = 2,81 min, m/z (ESI) = 437 $[M+H]^+$.

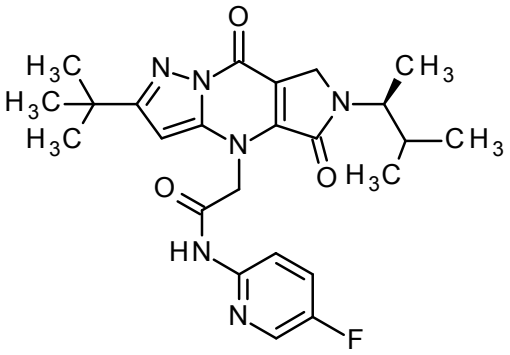
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
5	 **2–{6–[2–butan–2–il]–2–ter–butil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida, enantiómero 1** ^{1}H RNM (250 MHz, Metanol–*d*4) δ [ppm]: 0,80 (t, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,46 – 1,71 (m, 2H), 4,01 – 4,42 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 7,35 – 7,55 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,12 (d, 1H).	Intermediario 05-02 14% LC-MS (Método analítico F): R_t = 3,12 min, m/z (ESI) = 455 $[M+H]^+$.

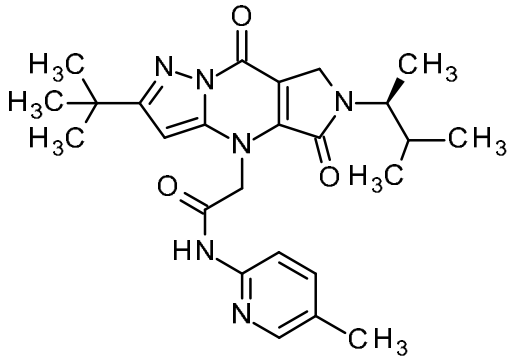
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
6	 **2–{6–[2–butan–2–il]–2–ter–butil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida, enantiómero 2** ^{1}H RNM (500 MHz, Metanol–*d*4) δ [ppm]: 0,90 (t, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,60 – 1,78 (m, 2H), 4,06 – 4,48 (m, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,37 – 7,61 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,22 (d, 1H).	Intermediario 05-03 17% LC-MS (Método analítico F): R_t = 3,12 min, m/z (ESI) = 455 $[M+H]^+$.

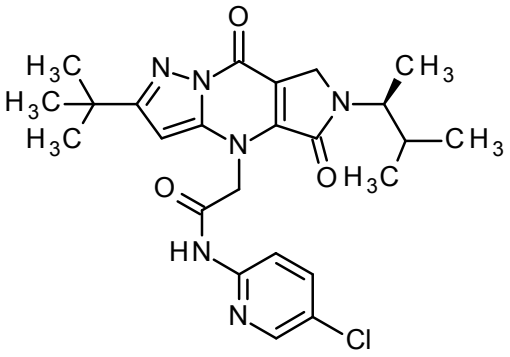
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
7	 **2–[5,8–dioxo–2,6–di(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,08 (s, 1H), 8,44 – 8,28 (m, 1H), 8,06 – 7,90 (m, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (hept, 1H), 3,00 (hept, 1H), 1,26 (d, 6H), 1,23 (d, 6H).	Intermediario 05-04 51% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,68 min, MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$.

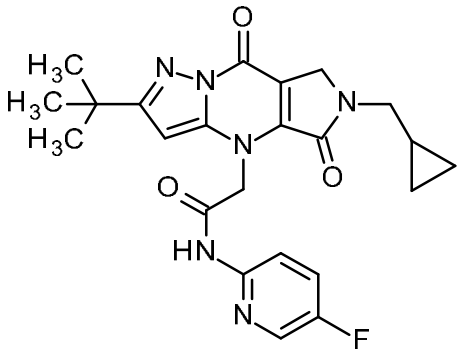
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
8	 **N–(5–cloropiridin–2–il)–2–[5,8–dioxo–2,6–di(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,15 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,05 – 7,94 (m, 1H), 7,89 (dd, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,33 – 4,23 (m, 1H), 3,00 (hept, 1H), 1,25 (d, 6H), 1,23 (d, 6H).	Intermediario 05-04 46% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,98 min, MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$.

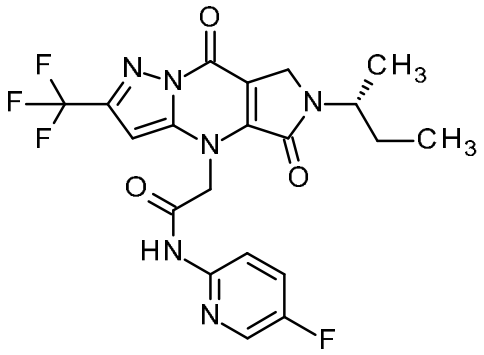
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
9	 **2–[5,8–dioxo–2,6–di(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–metilpiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 10,86 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,28 (h, 1H), 3,00 (hept, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,26 (d, 6H), 1,23 (d, 6H).	Intermediario 05-04 47% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,56 min, MS (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$.

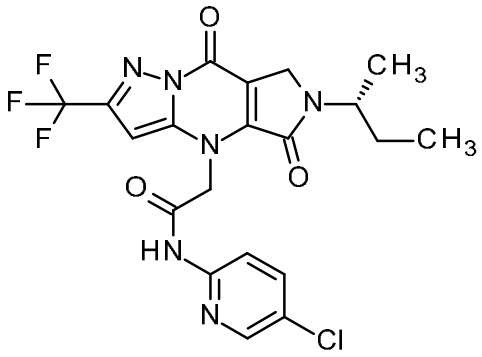
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
10	 **2–{2–ter–butil–6–[(2S)–3–metilbutan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM 1H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 9,13 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,34 (ddd, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,23 (d, 2H), 4,37 – 4,16 (m, 2H), 4,10 – 3,93 (m, 1H), 1,84 – 1,66 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,24 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 0,78 (d, 3H).	Intermediario 05-05 17% LC-MS (Método analítico F) R_t = 3,31 min, MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$.

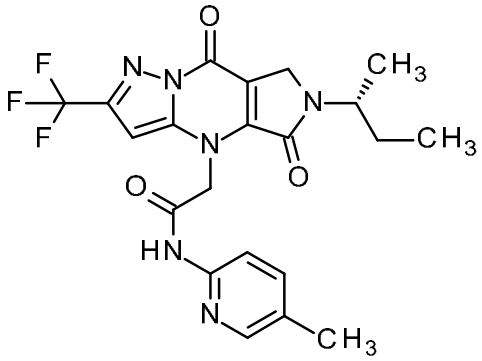
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
11	 **2–{2–ter–butil–6–[(2S)–3–metilbutan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–metilpiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 8,87 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,26 (d, 2H), 4,33 – 4,18 (m, 2H), 4,03 (dq, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,23 (d, 3H), 0,94 (d, 3H), 0,78 (d, 3H).	Intermediario 05-05 10% LC-MS (Método analítico F) R_t = 3,22min, MS (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$.

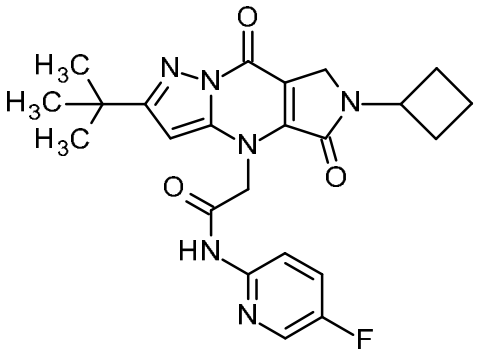
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
12	 **2–{2–ter–butil–6–[(2S)–3–metilbutan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–cloropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 9,15 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,23 (d, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 1H), 1,83 – 1,69 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,24 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 0,78 (d, 3H).	Intermediario 05-05 9% LC-MS (Método analítico F) R_t = 3,58 min, MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$.

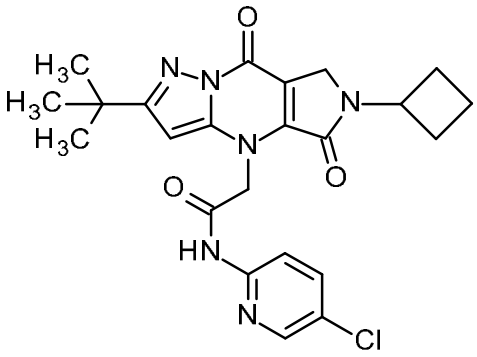
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
13	 **2–[2–ter–butil–6–(ciclopropilmetil)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 9,07 (s, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,34 (ddd, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,42 (d, 2H), 1,33 (s, 9H), 0,98 (ddt, 1H), 0,56 (dd, 2H), 0,28 (q, 2H).	Intermediario 05-06 27% LC-MS (Método analítico F) R_t = 3,04min, MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$.

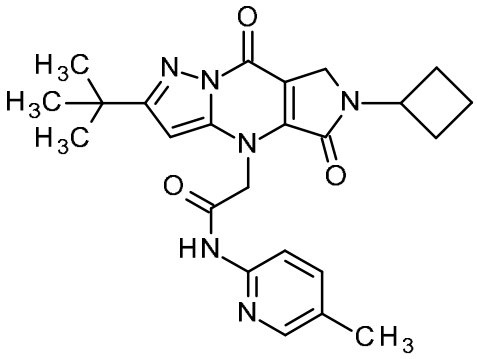
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
14	 **2–{6–[(2R)–butan–2–il]–5,8–dioxo–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,11 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,07 – 7,90 (m, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,80 – 5,34 (m, 2H), 4,43 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,17 – 4,00 (m, 1H), 1,71 – 1,50 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 0,80 (t, 3H).	Intermediario 05-07 43% LC-MS (Método analítico F) R_t = 3,14 min, MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$.

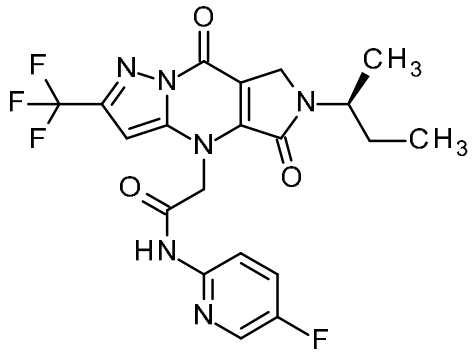
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
15	 **2–{6–[(2R)–butan–2–il]–5,8–dioxo–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–cloropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,18 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,07 – 7,93 (m, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,62 – 5,51 (m, 2H), 4,43 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,17 – 3,96 (m, 1H), 1,73 – 1,49 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 0,79 (t, 3H).	Intermediario 05-07 33% LC-MS (Método analítico F) R_t = 3,42 min, MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$.

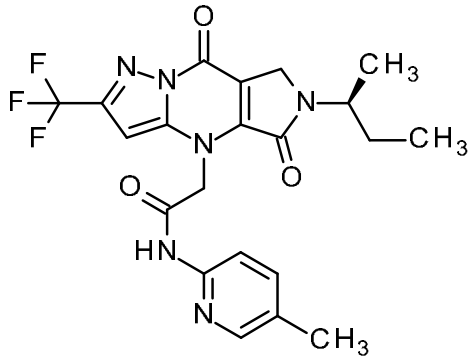
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
16	 **2–{6–[(2R)–butan–2–il]–5,8–dioxo–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–metilpiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 10,89 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,74 – 5,37 (m, 2H), 4,43 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,03 – 4,13 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,72 – 1,52 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 0,80 (t, 3H).	Intermediario 05-07 22% LC-MS (Método analítico F) R_t = 3,07 min, MS (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$.

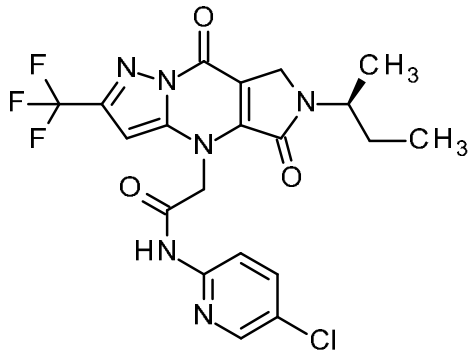
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
17	 **2–(2–ter–butil–6–ciclobutil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 9,11 (s, 1H), 8,21 – 8,07 (m, 2H), 7,42 (ddd, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,88 – 4,73 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,43 – 2,21 (m, 4H), 1,91 – 1,77 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).	Intermediario 05-09 32% LC-MS (Método analítico F) R_t = 3,07 min, MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$.

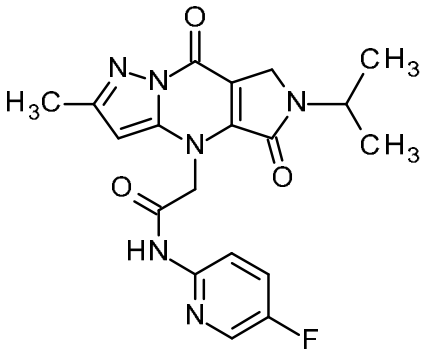
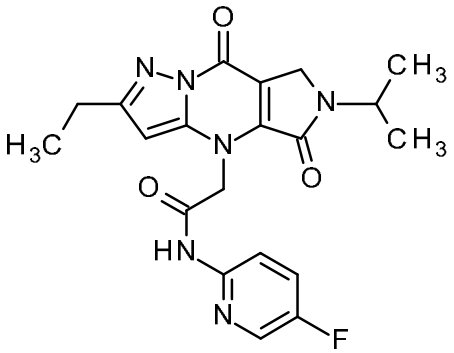
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
18	 **2–(2–ter–butil–6–ciclobutil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)–N–(5–cloropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 9,15 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,39 – 2,24 (m, 4H), 1,88 – 1,76 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).	Intermediario 05-09 20% LC-MS (Método analítico F) R_t = 3,36 min, MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$.

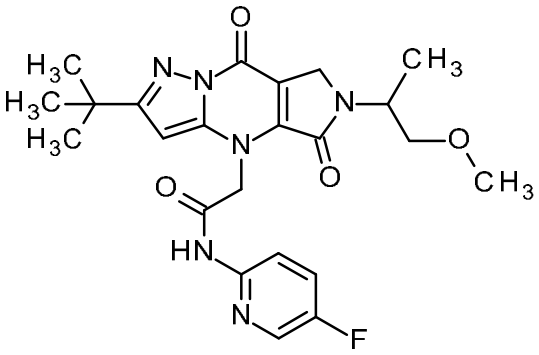
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
19	 **2–(2–ter–butil–6–ciclobutil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)–N–(5–metilpiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 10,77 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,64 – 4,46 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,35 – 2,24 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,11 – 2,03 (m, 2H), 1,69 – 1,58 (m, 2H), 1,24 (s, 9H).	Intermediario 05-09 39% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,97 min, MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$.

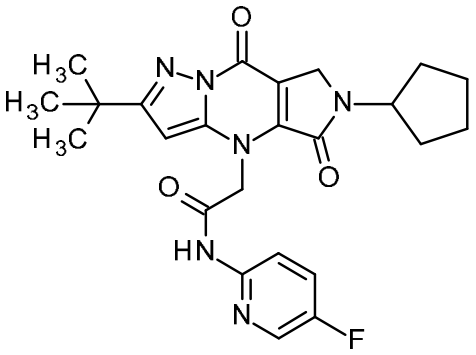
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
20	 **2–{6–[(2S)–butan–2–il]–5,8–dioxo–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 9,05 (s, 1H), 8,26 – 7,78 (m, 2H), 7,36 (ddd, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,37 (d, 2H), 4,53 – 4,03 (m, 3H), 1,64 – 1,72 (m, 2H), 1,26 (d, 3H), 0,86 (t, 3H).	Intermediario 05-10 26% LC-MS (Método analítico F) R_t = 3,07min, MS (ESIpos): m/z =467 $[M+H]^+$.

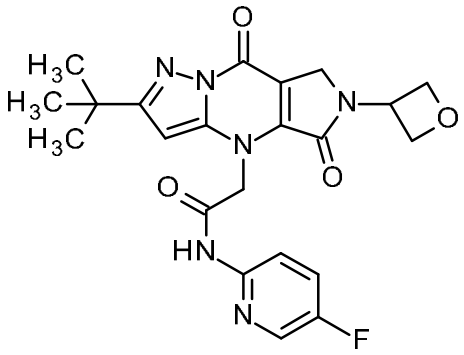
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
21	 **2–{6–[(2S)–butan–2–il]–5,8–dioxo–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–metilpiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 8,89 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,39 (d, 2H), 4,36 – 4,21 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,59 (q, 2H), 1,24 (d, 3H), 0,85 (t, 3H).	Intermediario 05-10 34% LC-MS (Método analítico F) R_t = 3,08min, MS (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$.

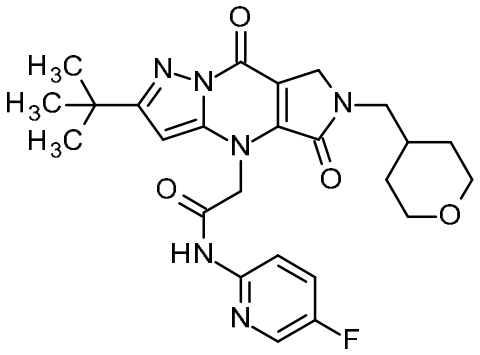
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
22	 **2–{6–[(2S)–butan–2–il]–5,8–dioxo–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–cloropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–*d*) δ [ppm]: 9,02 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,36 (d, 2H), 4,38 – 4,13 (m, 3H), 1,64 – 1,73 (m, 2H), 1,26 (d, 3H), 0,86 (t, 3H).	Intermediario 05-10 5% LC-MS (Método analítico F) R_t = 3,42 min, MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$.

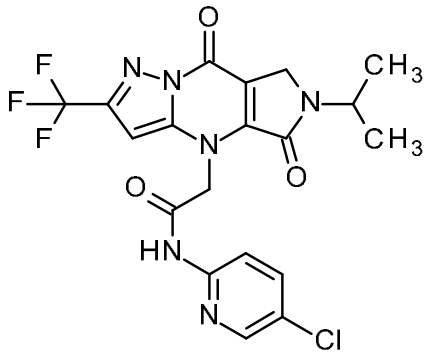
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
23	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–[2–metil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,03 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,06 – 7,87 (m, 1H), 7,66 (ddd, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,17 (d, 6H).	Intermediario 05-26 55% LC-MS (Método analítico F) R_t = 1,86 min, MS (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$.
24	 **2–[2–etil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,10 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,25 – 4,33 (m, 1H), 2,69 (q, 2H), 1,28 – 1,19 (m, 9H).	Intermediario 05-11 47% LC-MS (Método analítico D): R_t = 1,00 min, MS (ESIPos): m/z = 413 $[M+H]^+$.

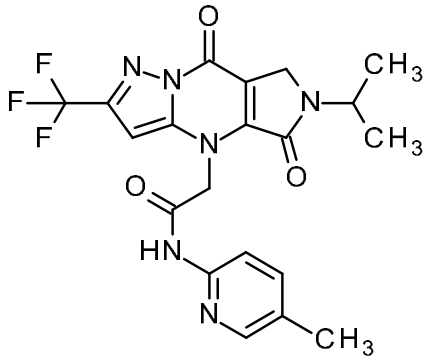
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
25	 **2–{2–ter–butil–6–[(±)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 9,14 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,34 (ddd, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,59 – 4,68 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,45 (d, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,25 (d, 3H).	Intermediario 05-12 11% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,84 min, MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$.

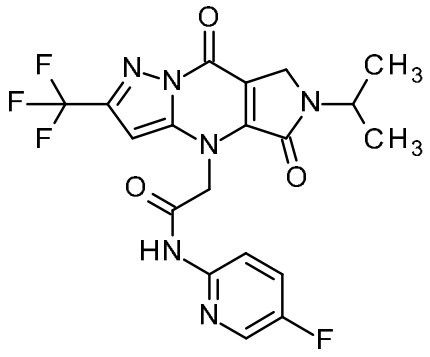
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
26	 **2–(2–ter–butil–6–ciclopentil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,08 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,09 – 7,94 (m, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,51 – 4,42 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 2H), 1,79 – 1,66 (m, 4H), 1,63 – 1,55 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).	Intermediario 05-13 35% LC-MS (Método analítico F) R_t = 3,23 min, MS (ESIpos): m/z = 467,2 $[M+H]^+$.

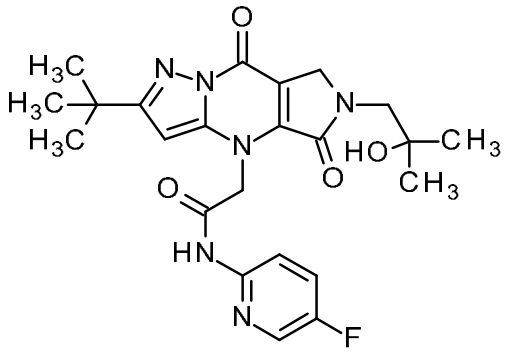
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
27	 **2–[2–ter–butil–6–(oxetan–3–il)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 8,85 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,52 – 7,38 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,48 – 5,56 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,00 (dd, 2H), 4,89 (dd, 2H), 4,73 (s, 2H), 1,43 (s, 9H).	Intermediario 05-31 19% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,51 min, MS(ESpos): m/z = 455 $[M+H]^+$.

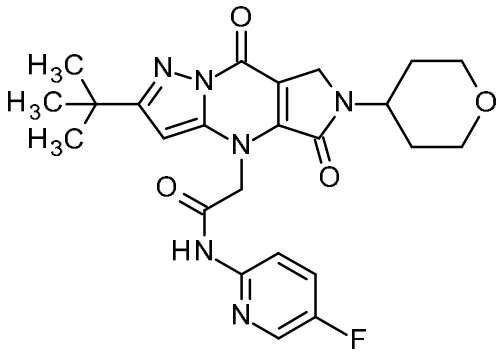
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
28	 **2–[2–ter–butil–5,8–dioxo–6–(tetrahidro–2H–piran–4–ilmetil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 9,11 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,45 (ddd, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,06 – 3,94 (m, 2H), 3,60 – 3,47 (m, 2H), 3,40 (td, 2H), 2,03 (ddt, 1H), 1,61 – 1,53 (m, 2H), 1,60 – 1,41 (m, 11H).	Intermediario 05-14 38% LC-MS (Método analítico D) R_t = 4,43 min, MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$.

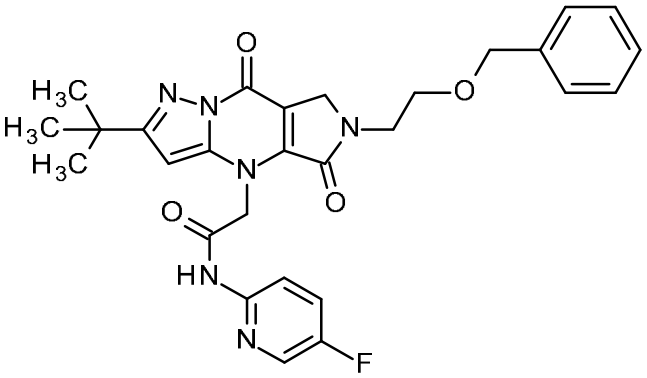
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
29	 **N–(5–cloropiridin–2–il)–2–[5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,20 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,04 – 7,95 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,31 (hept, 1H), 1,25 (d, 6H).	Intermediario 05-15 40% LC-MS (Método analítico F) R_t = 3,22 min, MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$.

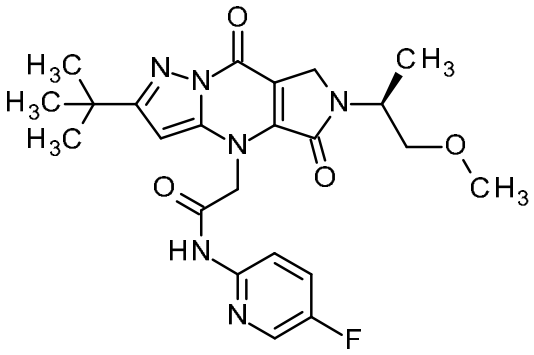
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
30	 **2–[5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–metilpiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 10,91 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,31 (hept, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,25 (d, 6H)	Intermediario 05-15 37% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,84 min, MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$.

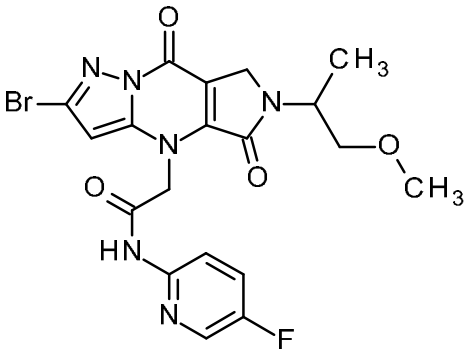
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
31	 **2–[5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,04 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,01 – 7,87 (m, 1H), 7,66 (td, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,24 (hept, 1H), 1,18 (d, 6H).	Intermediario 05-15 12% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,93 min, MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$.

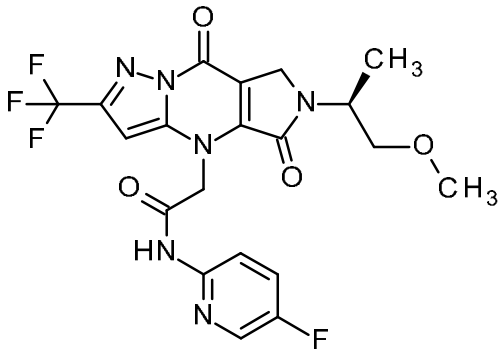
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
32	 **2–[2–ter–butil–6–(2–hidroxi–2–metilpropil)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 9,18 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,44 (ddd, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,97 (s, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,32 (s, 6H).	Intermediario 05-16 21% LC-MS (Método analítico D) R_t = 4,25 min, MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$.

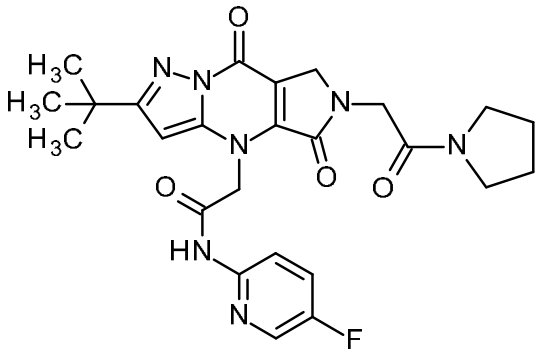
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
33	 **2–[2–ter–butil–5,8–dioxo–6–(tetrahidro–2H–piran–4–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 8,95 (s, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,43 – 7,28 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,36 (dt, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,07 – 3,97 (m, 2H), 3,45 (td, 2H), 1,90 – 1,69 (m, 4H), 1,32 (s, 9H).	Intermediario 05-17 27% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,69 min, MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$.

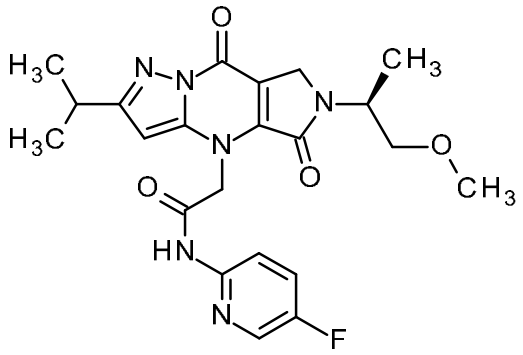
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
34	 **2–{6–[2–(benciloxi)etil]–2–ter–butil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,07 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,07 – 7,93 (m, 1H), 7,80 – 7,67 (m, 1H), 7,39 – 7,14 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,74 – 3,59 (m, 4H), 1,31 (s, 9H).	Intermediario 05-18 58% LC-MS (Método analítico A) R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 533 $[M+H]^+$.

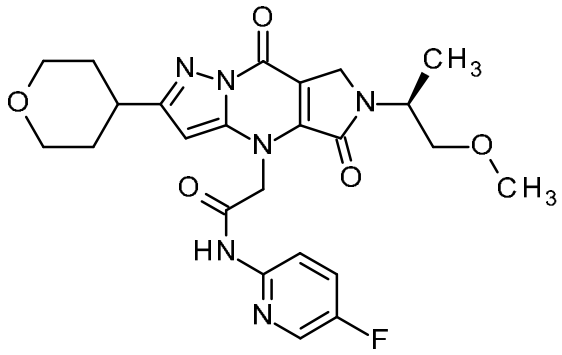
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
35	 **2–{2–ter–butil–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm] 9,21 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,47 – 7,35 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,55 – 5,11 (m, 2H), 4,72 – 4,60 (m, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,55 (d, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,36 (d, 3H).	Intermediario 05-19 30% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,84 min, MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$.

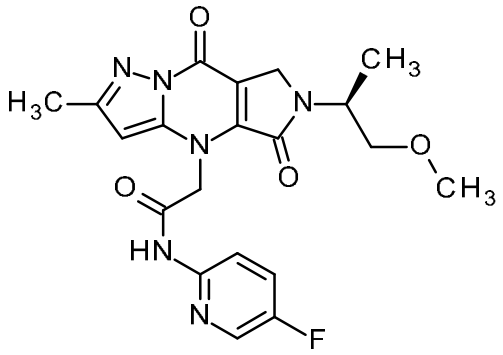
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
36	 **2–{2–bromo–6–[(±)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,10 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,06 – 7,92 (m, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,51 – 4,25 (m, 3H), 3,56 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,20 (d, 3H)	Intermediario 05-20 81% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,52 min, MS (ESIpos): m/z = 493/495 $[M+H]^+$.

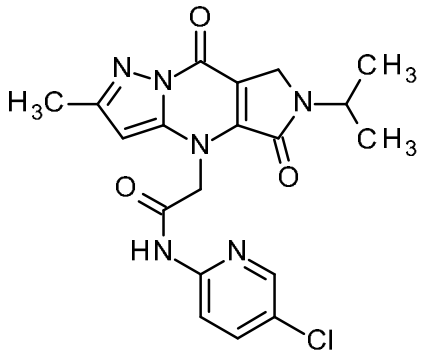
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
37	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–{6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 9,00 (br. s, 1H), 8,17 – 7,86 (br. m, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,39 (br. m, 1H), 5,26 (br. m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,46 (d, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,27 (d, 3H).	Intermediario 05-21 6% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,85 min, MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$.

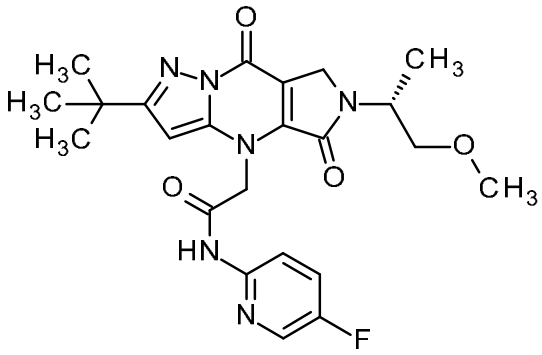
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
38	 **2–{2–ter–butil–5,8–dioxo–6–[2–oxo–2–(pirrolidin–1–il)etil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 9,33 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,47 – 7,33 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,66 – 3,36 (m, 4H), 2,11 – 2,02 (m, 2H), 2,01 – 1,80 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).	Intermediario 05-22 23% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,62 min, MS (ESIpos): m/z = 510 $[M+H]^+$.

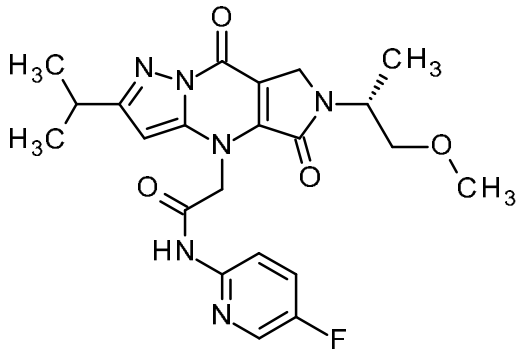
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
39	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–{6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–2–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,34 (dd, 9H), 3,18 (hept, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,53 (d, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,59 – 4,69 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 8,10 – 8,22 (m, 2H), 9,18 (s, 1H).	Intermediario 05-23 30% LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,63 min, MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$.

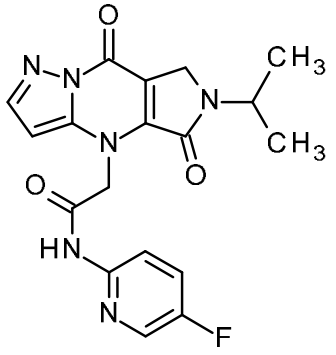
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
40	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–{6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–2–(tetrahidro–2H–piran–4–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,36 (d, 3H), 1,91 (qd, 2H), 1,96 – 2,03 (m, 2H), 3,14 (tt, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,51 – 3,60 (m, 4H), 4,04 – 4,12 (m, 2H), 4,44 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,62 – 4,72 (m, 1H), 5,15 – 5,34 (m, 1H), 5,36 – 5,52 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,44 (ddd, 1H), 8,17 (d, 2H), 9,20 (s, 1H).	Intermediario 05-24 53% LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,40 min, MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$.

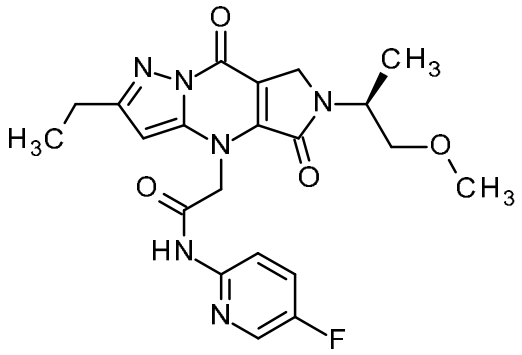
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
41	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–{6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–2–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,10 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,10 – 7,87 (m, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,47 – 4,23 (m, 3H), 3,56 (dd, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,21 (d, 3H).	Intermediario 05-25 48% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,16 min, MS (ESIpos): m/z = 429,1 $[M+H]^+$.

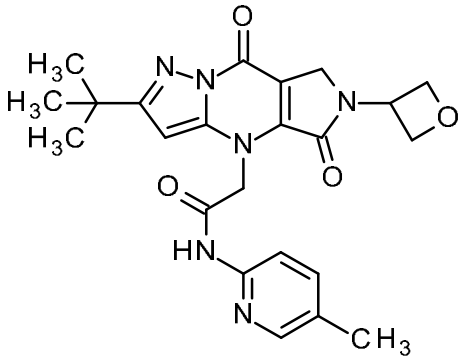
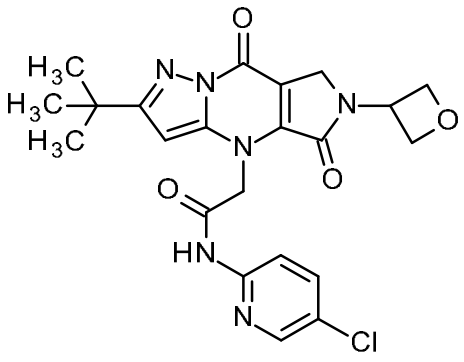
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
42	 **N–(5–cloropiridin–2–il)–2–[2–metil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,05 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,22 (hept, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,16 (d, 6H).	Intermediario 05-26 39% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,54 min, MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$.

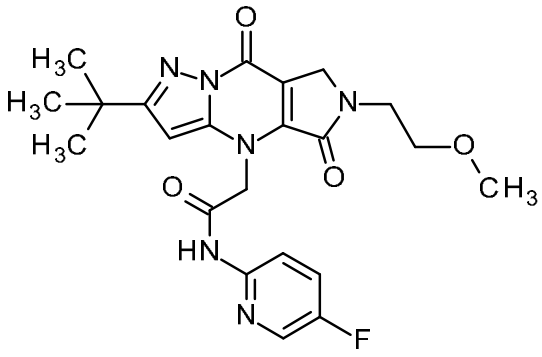
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
43	 **2–{2–ter–butil–6–[(2R)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,08 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,05 – 7,95 (m, 1H), 7,83 – 7,68 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,42 – 4,25 (m, 3H), 3,55 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,19 (d, 3H).	Intermediario 05-27 44% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,84 min, MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$.

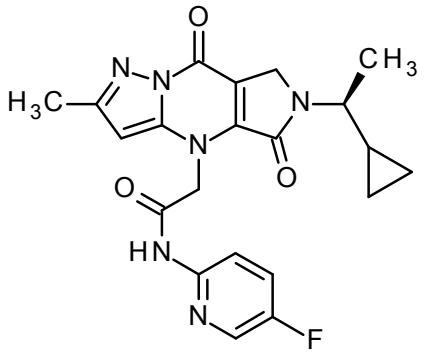
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
44	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–{6–[(2R)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–2–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,09 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,06 – 7,95 (m, 1H), 7,83 – 7,65 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,54 – 4,16 (m, 3H), 3,55 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,01 (hept, 1H), 1,26 (d, 6H), 1,19 (d, 3H).	Intermediario 05-28 50% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,60 min, MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$.

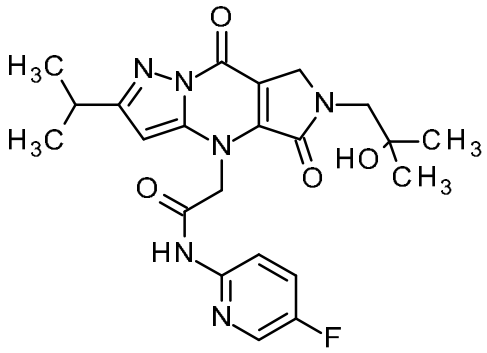
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
45	 **2–[5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,11 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,09 – 7,91 (m, 2H), 7,74 (ddd, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,32 (hept, 1H), 1,25 (d, 6H).	Intermediario 05-29 33% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,11 min, MS (ESIpos): m/z = 385 $[M+H]^+$.

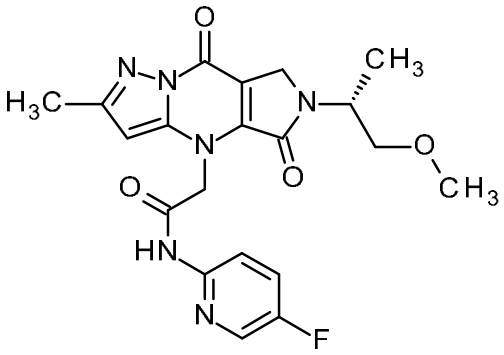
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
46	 **2–{2–etil–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,30 – 1,35 (m, 6H), 2,83 (q, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,53 (d, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,59 – 4,71 (m, 1H), 5,19 – 5,31 (m, 1H), 5,33 – 5,51 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,41 (ddd, 1H), 8,14 (d, 2H), 9,18 (s, 1H).	Intermediario 05-30 20% LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,46 min, MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$.

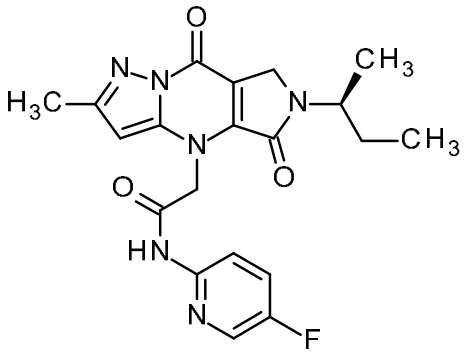
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
47	 **2–[2–ter–butil–6–(oxetan–3–il)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–metilpiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 8,62 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,43 (p, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,88 (t, 2H), 4,78 (t, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).	Intermediario 05-31 14% LC-MS (Método analítico D) R_t =2,80 min, MS (ESIpos): m/z = 451 $[M+H]^+$.
48	 **2–[2–ter–butil–6–(oxetan–3–il)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–cloropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 8,70 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,47 – 5,55 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,89 (t, 2H), 4,78 (t, 2H), 4,62 (s, 2H), 1,32 (s, 9H).	Intermediario 05-31 16% LC-MS (Método analítico D) R_t = 2,80 min, MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$.

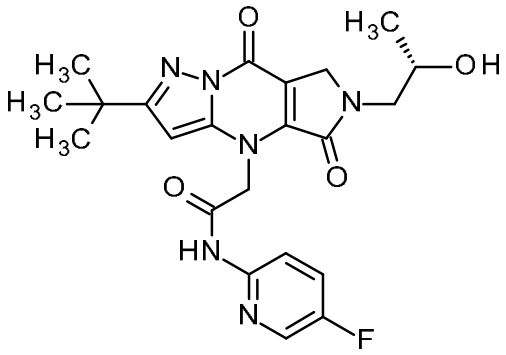
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
49	 **2–[2–ter–butil–6–(2–metoxietil)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,07 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,03 – 7,95 (m, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).	Intermediario 05-32 58% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,67 min, MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$.

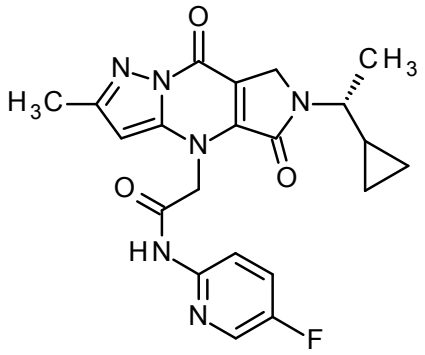
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
50	 **2–{6–[(1S)–1–ciclopropiletil]–2–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,09 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,06 – 7,94 (m, 1H), 7,79 – 7,66 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,61 – 5,33 (m, 2H), 4,56 – 4,41 (m, 2H), 3,53 – 3,43 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,23 – 1,13 (m, 1H), 0,60 – 0,53 (m, 1H), 0,49 – 0,40 (m, 1H), 0,40 – 0,31 (m, 1H), 0,27 – 0,17 (m, 1H).	Intermediario 05-33 55% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,57 min, MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$.

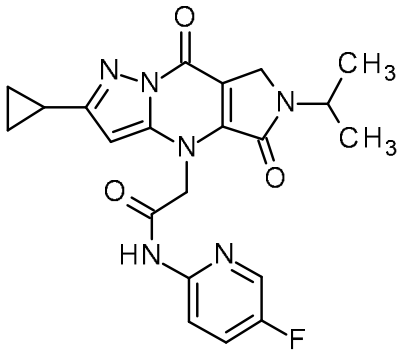
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
51	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–[6–(2–hidroxi–2–metilpropil)–5,8–dioxo–2–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 9,20 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,44 (ddd, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,21 (hept, 1H), 2,02 (d, 1H), 1,37 (d, 6H), 1,32 (s, 6H).	Intermediario 05-34 64% LC-MS (Método analítico D) R_t =2,14 min, MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$.

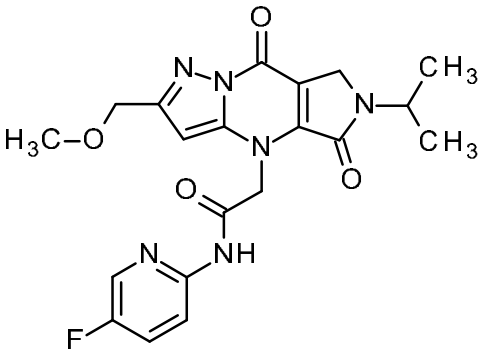
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
52	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–{6–[(2R)–1–metoxipropan–2–il]–2–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d_6) δ [ppm]: 11,11 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,06 – 7,95 (m, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,50 – 4,13 (m, 3H), 3,56 (dd, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,21 (d, 3H)	Intermediario 05-35 26% LC-MS (Método analítico F) R_t = 1,87 min, MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$.

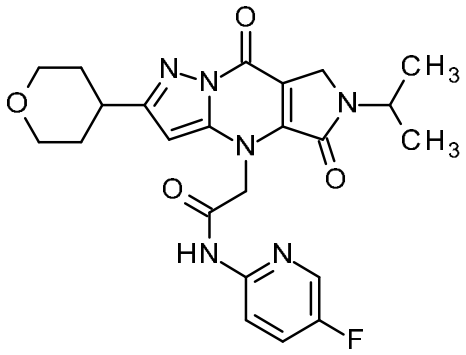
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
53	 **2–{6–[(2S)–butan–2–il]–2–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 9,03 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,34 (ddd, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,31 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,35 – 4,26 (m, 2H), 4,23 (d, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,63 – 1,53 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 0,84 (t, 3H).	Intermediario 05-36 15% LC-MS (Método analítico D) R_t = 2,47 min, MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$.

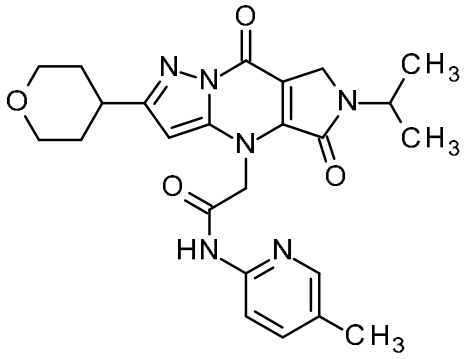
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
54	 **2–{2–ter–butil–6–[(2S)–2–hidroxipropil]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,06 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,05 – 7,95 (m, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,51 – 5,43 (m, 2H), 4,94 – 4,89 (m, 1H), 4,51 – 4,39 (m, 2H), 3,97 – 3,88 (m, 1H), 3,46 – 3,34 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,05 (d, 3H).	Intermediario 05-37 7% LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,44 min, MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$.

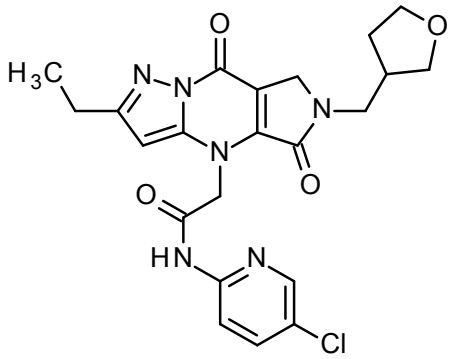
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
55	 **2–{6–[(1R)–1–ciclopropiletil]–2–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 9,14 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,33 (ddd, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,49 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,01 – 0,89 (m, 1H), 0,66 – 0,56 (m, 1H), 0,47 – 0,38 (m, 1H), 0,36 – 0,24 (m, 2H).	Intermediario 05-38 16% LC-MS (Método analítico D) R_t = 2,57 min, MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$.

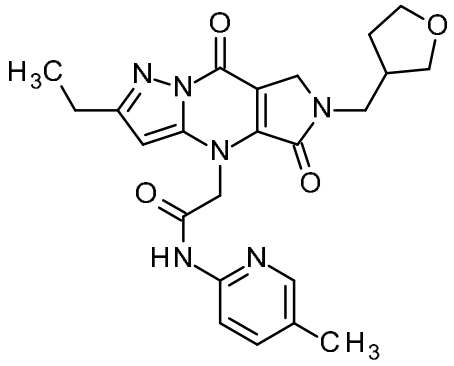
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
56	 **2–[2–ciclopropil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H–RNM (300 MHz, DMSO) δ [ppm]: 0,75–0,80 (m, 2H), 0,98–1,01 (m, 2H), 1,23 (d, 6H), 1,97–2,01 (m, 1H), 4,25–4,29 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 5,43 (br, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,99–8,01 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,09 (br, 1H).	Intermediario 05-45 39% LC-MS (Método analítico K, 0-2,1 min 10-95% B, 2,1-2,7 min 95% B): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

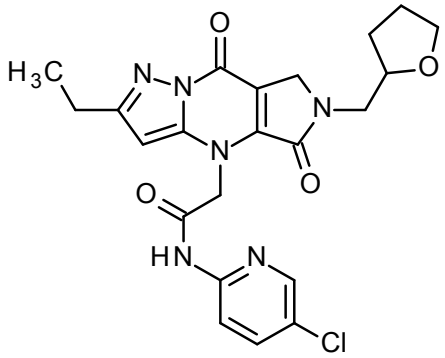
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
57	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–[2–(metoximetil)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H–RNM (300 MHz, CD3OD) δ [ppm]: 1,31 (d, 6H), 3,40 (s, 3H), 4,42–4,50 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,52–7,59 (m, 1H), 8,03–8,05 (m, 1H), 8,21–8,22 (m, 1H).	Intermediario 05-46 20% LC-MS Método analítico K, 0-2,9 min 5-40% B, 2,9-3,3 min 40-95% B, 3,3-4,2 min 95% B): R_t = 2,27 min; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$.

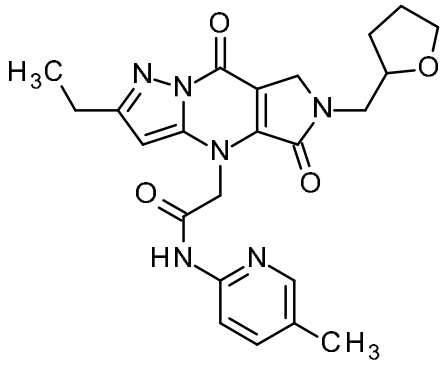
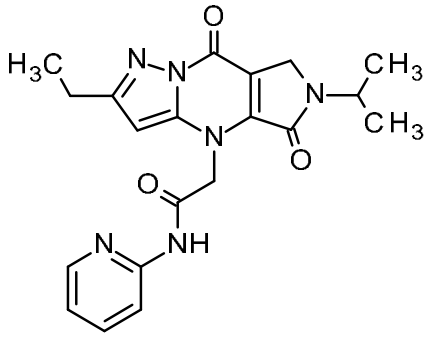
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
58	 **2–[5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–2–(tetrahidro–2H–piran–4–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 1,61–1,82 (m, 2H), 1,86 (br dd, 2H), 2,96 (tt, 1H), 3,39–3,50 (m, 2H), 3,87–3,95 (m, 2H), 4,23–4,34 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 5,46 (br s, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,11 (br s, 1H).	Intermediario 05-39 7% LC-MS (Método analítico J): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$.

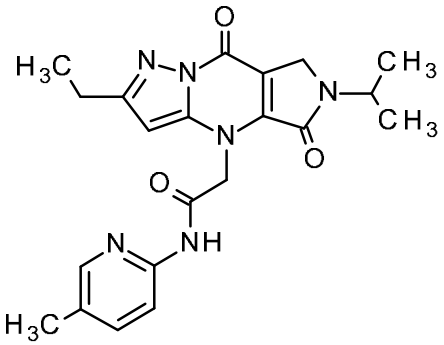
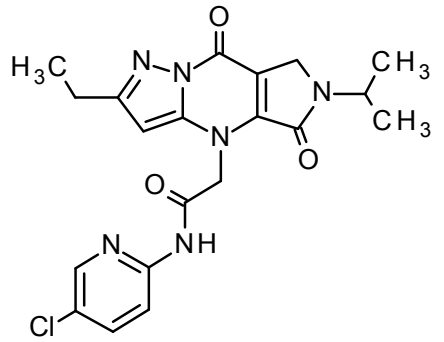
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
59	 **2–[5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–2–(tetrahidro–2H–piran–4–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–metilpiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 1,61–1,76 (m, 2H), 1,86 (br dd, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,96 (tt, 1H), 3,36–3,48 (m, 2H), 3,91 (dt, 2H), 4,25–4,34 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 5,45 (br s, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,85 (br d, 1H), 8,16–8,22 (m, 1H), 10,89 (s, 1H).	Intermediario 05-39 7% LC-MS (Método analítico J): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$

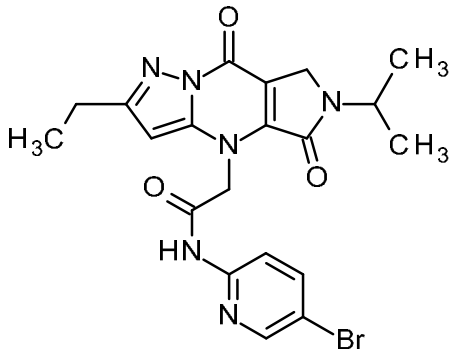
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
60	 **N–(5–cloropiridin–2–il)–2–{2–etil–5,8–dioxo–6–[(±)–tetrahidrofuran–3–ilmetil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,50–1,60 (m, 1H), 1,90–2,01 (m, 1H), 2,59–2,72 (m, 3H), 3,41 (dd, 1H), 3,48 (d, 2H), 3,57–3,65 (m, 1H), 3,65–3,78 (m, 2H), 4,39–4,48 (m, 2H), 5,47 (br s, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,87–7,92 (m, 1H), 7,98 (br d, 1H), 8,40–8,43 (m, 1H), 11,18 (s, 1H).	Intermediario 05-40 5% LC-MS (Método analítico J): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$.

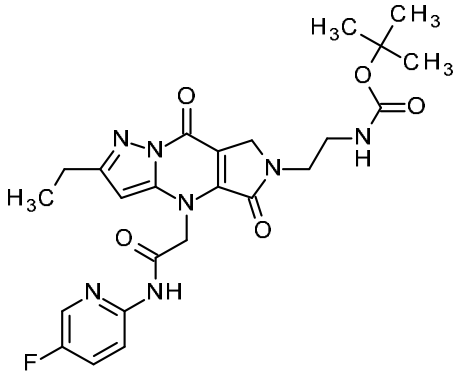
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
61	 **2–{2–etil–5,8–dioxo–6–[(±)–tetrahidrofuran–3–ilmetil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–metilpiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,45–1,63 (m, 1H), 1,90–2,03 (m, 1H), 2,23–2,27 (m, 3H), 2,59–2,72 (m, 3H), 3,37–3,52 (m, 3H), 3,58–3,77 (m, 3H), 4,38–4,48 (m, 2H), 4,93 (br s, 1H), 5,45 (br s, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,84 (br d, 1H), 8,16–8,20 (m, 1H), 10,89 (s, 1H).	Intermediario 05-40 11% LC-MS (Método analítico J): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 451 $[M+H]^+$.

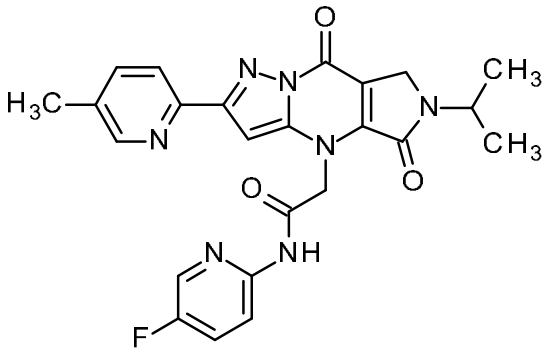
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
62	 **N–(5–cloropiridin–2–il)–2–{2–etil–5,8–dioxo–6–[(±)–tetrahidrofuran–2–ilmetil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,46–1,60 (m, 1H), 1,75–2,01 (m, 3H), 2,69 (q, 2H), 3,45–3,52 (m, 1H), 3,55–3,68 (m, 2H), 3,75–3,82 (m, 1H), 4,06 (qd, 1H), 4,39–4,51 (m, 2H), 5,47 (br s, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,88–7,93 (m, 1H), 7,98 (br d, 1H), 8,41–8,43 (m, 1H), 11,18 (s, 1H).	Intermediario 05-41 80% LC-MS (Método analítico H): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
63	 **2–{2–etil–5,8–dioxo–6–[(±)–tetrahidrofuran–2–ilmetil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–metilpiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,44–1,62 (m, 1H), 1,74–2,01 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,64–2,72 (m, 2H), 3,43–3,52 (m, 1H), 3,56–3,68 (m, 2H), 3,75–3,83 (m, 1H), 4,06 (qd, 1H), 4,39–4,51 (m, 2H), 5,45 (br s, 2H), 6,44 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,85 (br d, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,89 (s, 1H).	Intermediario 05-41 72% LC-MS (Método analítico J): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 451 $[M+H]^+$.
64	 **2–[2–etil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(piridin–2–il)acetamida**	Intermediario 05-11 30% LC-MS (Método analítico P): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 395 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
65	 **2–[2–etil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–metilpiridin–2–il)acetamida**	Intermediario 05-11 22% LC-MS (Método analítico P): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$.
66	 **N–(5–cloropiridin–2–il)–2–[2–etil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida**	Intermediario 05-11 24% LC-MS (Método analítico P): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$.

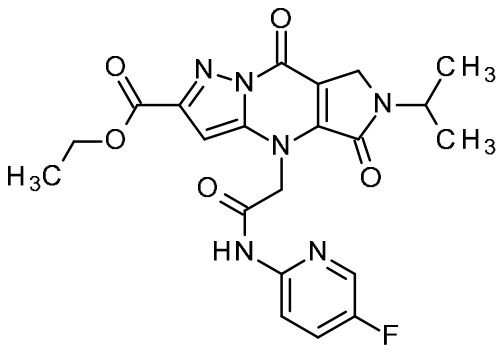
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
67	 **N–(5–bromopiridin–2–il)–2–[2–etil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,17 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,30 (hept, 1H), 2,69 (q, 2H), 1,26 – 1,21 (m, 9H).	Intermediario 05-11 57% LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,84 min, MS (ESIpos): m/z = 473,10/474,85 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
68	 **{2–[2–etil–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il]etil}carbamato de ter–butilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: :1,21 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 2,70 (q, 2H), 3,18 (q, 2H), 3,52 (q, 2H), 4,41 (s, 2H), 5,48 (br, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,95–6,98 (m, 1H), 7,70–7,76 (m, 1H), 7,99–8,00 (m, 1H), 8,37–8,38 (m, 1H), 11,10 (br, 1H).	Intermediario 05-42 15% LC-MS (Método analítico N, 0-2,00 min 10-95% B, 2,00-2,70 min 95% B): Rt = 1,28 min; MS (ESIpos): m/z = 514 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
69	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–[2–(5–metilpiridin–2–il)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H–RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,25 (d, 6H), 2,35 (s, 3H), 4,32 (hept, 1H), 4,42 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,69 – 7,79 (m, 2H), 7,94 – 8,04 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,46 – 8,52 (m, 1H), 11,12 (s, 1H).	Intermediario 05-48 61% LC-MS (Método analítico F): R_t = 2,55 min; MS (ESIpos): m/z = 476,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 70

4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



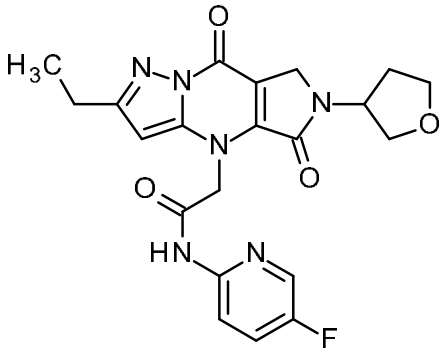
A una solución de 6-isopropil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-2-carboxilato de etilo (10 g, 32,9 mmol) (intermediario 03-37), en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se agregó 2-bromo-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (10,2 g, 0,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60ºC durante 1 h. Después de enfriar hasta la rt, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (C18-gel de sílice, eluyendo con agua (0,1% NH_4HCO_3)–acetonitrilo, 9:1 a 2:3) para dar 10,21 g (67% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido rosa.

^{1}H-RNM (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 1,32 (t, 3H), 4,26-4,33 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,69-7,77 (m, 1H), 7,99-8,00 (m, 1H), 8,37-8,38 (m, 1H), 11,11 (br, 1H).

LC-MS (Agua (Método analítico L, 0-3,0 min 20-65% B, 3,0-4,0 min 65-95% B, 4,0-5,0 min 95% B): R_t = 1,38 min; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$.

Ejemplo 71

2-{2-etil-5,8-dioxo-6-[(±)-tetrahidrofuran-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



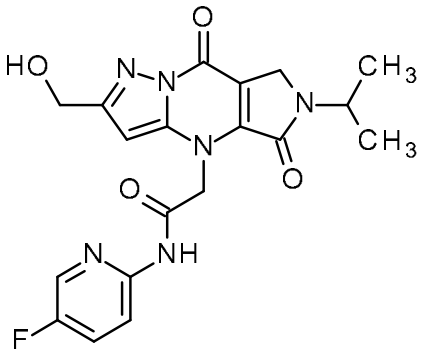
A una solución de 2-etil-6-[(±)-tetrahidrofuran-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-5,8-diona (400 mg, 1,387 mmol) (intermediario 03-38) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml), Na_2CO_3 (588 mg, 5,55 mmol) y 2-bromo-N-(5-

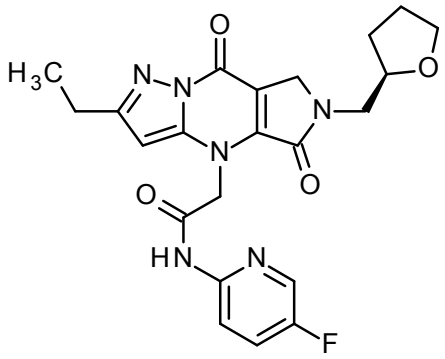
fluoropiridin-2-il)acetamida (388 mg, 1,66 mol) se agregaron respectivamente. La mezcla se agitó durante 1 h at 80°C. Después de enfriarse hasta rt, la mezcla se agregó a agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se concentraron al vacío y el residuo se purificó con cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con diclocometano–metanol, 10:1) para dar 208,9 mg (34% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

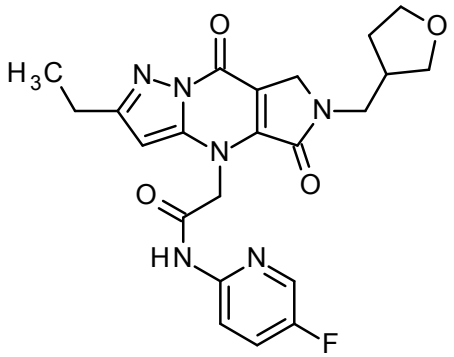
^{1}H-RNM (400 MHz, CDCl3) δ [ppm]: 1,31 (t, 3H), 2,01-2,09 (m, 1H), 2,36-2,46 (m, 1H), 2,82 (q, 2H), 3,82-3,93 (m, 3H), 4,08-4,14 (m, 1H), 4,40-4,54 (m, 2H), 5,01-5,03 (m, 1H), 5,38 (br, 2H), 6,21 (s, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 8,15-8,16 (m, 1H), 9,21 (br, 1H).

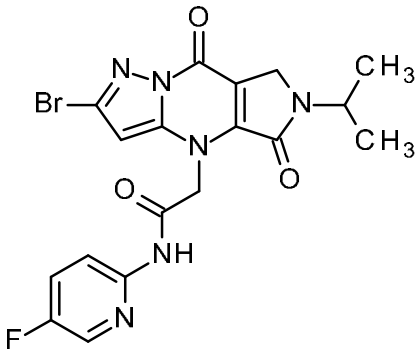
LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,7 min 95% B): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$.

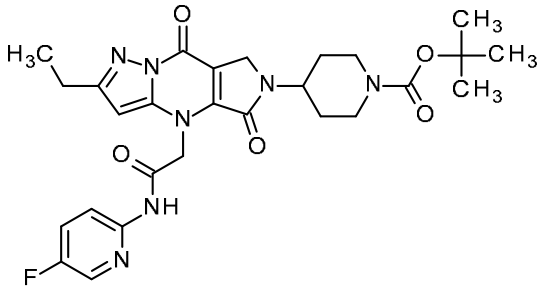
En analogía con el procedimiento descrito para el Ejemplo 71 se prepararon los siguientes ejemplos usando el intermediario apropiado y haloacetamida como materiales de partida.

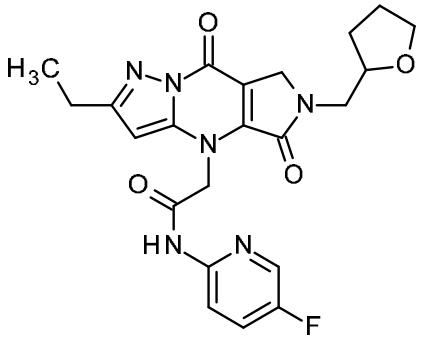
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
72	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–[2–(hidroximetil)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H–RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,36 (d, 6H), 4,28–4,34 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,55 (d, 2H), 5,39 (t, 1H), 5,54 (br s, 2H), 6,51 (s, 1H), 7,71–7,76 (m, 1H), 8,00–8,01 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 11,06 (br, 1H).	Intermediario 03-39 31% LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,7 min 95% B): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$.

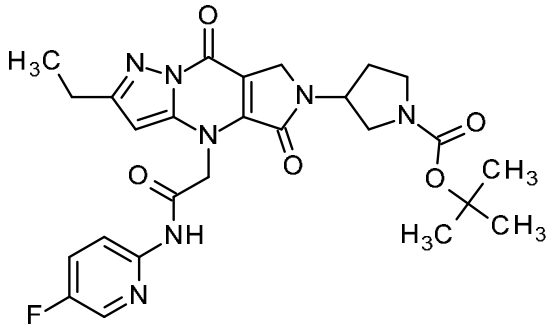
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
73	 **2–{2–etil–5,8–dioxo–6–[(2R)–tetrahidrofuran–2–ilmetil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H–RNM (400 MHz, CDCl3) δ [ppm]: 1,34 (t, 3H), 1,59–1,62 (m, 1H), 1,92–1,97 (m, 2H), 2,06–2,11 (m, 1H), 2,84 (q, 2H), 3,52–3,58 (m, 1H), 3,76–3,80 (m, 1H), 3,86–3,92 (m, 2H), 4,14–4,16 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 5,36 (br s, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,41–7,46 (m, 1H), 8,15–8,16 (m, 2H), 9,32 (br s, 1H).	Intermediario 03-40 45% LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,7 min 95% B): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

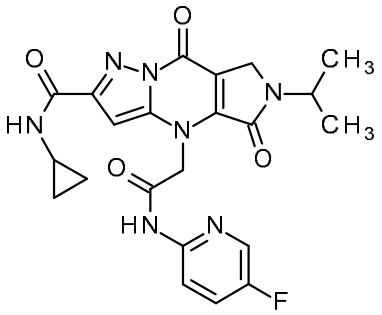
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
74	 **2–{2–etil–5,8–dioxo–6–[(±)–tetrahidrofuran–3–ilmetil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H–RNM (300 MHz, DMSO–d6): δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,52–1,58 (m, 1H), 1,92–1,98 (m, 1H), 2,62–2,73 (m, 3H), 3,32–3,43 (m, 1H), 3,47–3,50 (m, 2H), 3,57–3,78 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 5,46 (br s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,70–7,75 (m, 1H), 7,98–8,00 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,09 (br s, 1H)	Intermediario 03-47 44% LC-MS (Método analítico L, 0-2,0 min 10-95% B, 2,0-2,7 min 95% B): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

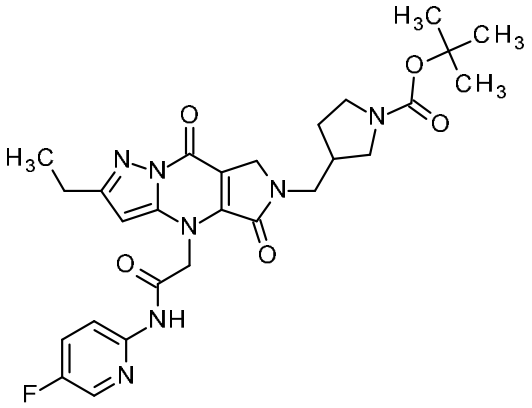
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
75	 **2–[2–bromo–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H–RNM (300 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 4,26–4,32 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 5,50 (br s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,70–7,77 (m, 1H), 8,00–8,02 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 11,11 (br s, 1H)	Intermediario 03-45 58% LC-MS (Método analítico L, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,6 min 95% B): R_t = 1,68 min; MS (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$.

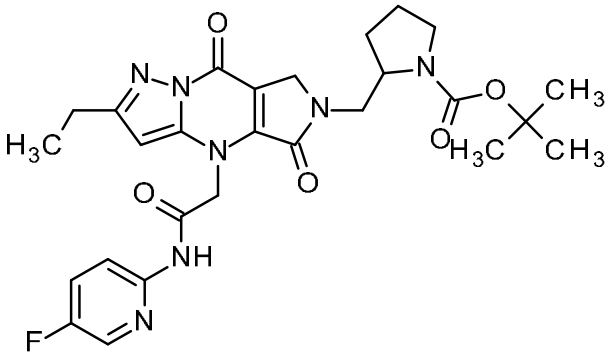
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
76	 **4–[2–etil–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il]piperidin–1–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm]: 1,30 (t, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,74–1,86 (m, 4H), 2,80 (q, 2H), 2,81–2,92 (m, 2H), 4,20–4,23 (m, 3H), 4,42 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 7,53–7,58 (m, 1H), 8,04–8,06 (m, 1H), 8,21 (d, 1H).	Intermediario 03-41 53% LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,6 min 95% B): R_t = 1,49 min; MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$

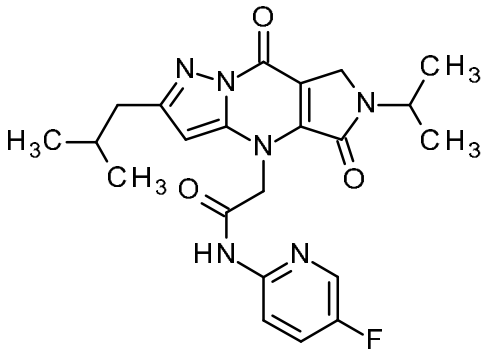
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
77	 **2–{2–etil–5,8–dioxo–6–[(±–tetrahidrofuran–2–ilmetil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD3OD) δ [ppm]: 1,30 (t, 3H), 1,59–1,64 (m, 1H), 1,88–1,95 (m, 2H), 1,99–2,05 (m, 1H), 2,76 (q, 2H), 3,52–3,58 (m, 1H), 3,71–3,77 (m, 2H), 3,86–3,91 (m, 1H), 4,12–4,15 (m, 1H), 4,46–4,61 (m, 2H), 5,54 (br s, 2H), 6,32 (s, 1H), 7,52–7,57 (m, 1H), 8,04–8,05 (m, 1H), 8,20–8,21 (m, 1H).	Intermediario 03-48 53% LC-MS (Método analítico M, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,6 min 95% B): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

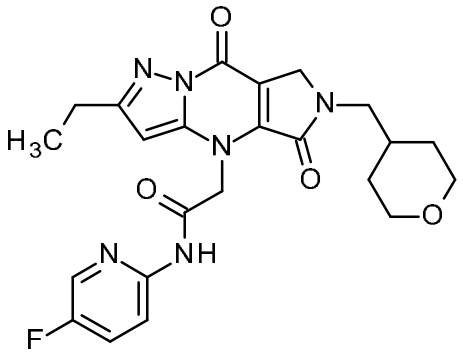
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
78	 **(±)–3–[2–etil–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il]pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H–RNM (300 MHz, CDCl3) δ [ppm]: 1,25 (t, 3H), 1,48 (s, 9H), 2,28 (m, 2H), 2,80 (q, 2H), 3,43–3,77 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 4,85–4,91 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 7,28–7,42 (m, 1H), 8,06–8,11 (m, 2H), 9,52 (br s, 1H).	Intermediario 03-43 62% LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,7 min 95% B): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$

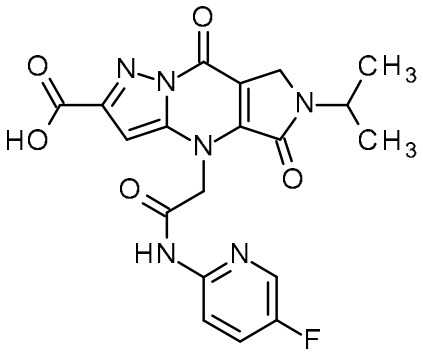
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
79	 **N–ciclopropil–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,63–0,69 (m, 4H), 1,24 (d, 6H), 2,80–2,92 (m, 1H), 4,31 (hep, 1H), 4,42 (s, 2H), 5,58 (br s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 11,12 (s, 1H).	Intermediario 03-111 21% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$.

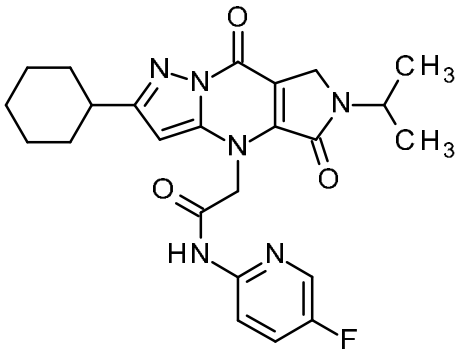
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
80	 **(±)–3–{[2–etil–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il]metil}pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD3OD) δ [ppm]: 1,30 (t, 3H), 1,41–1,44 (m, 9H), 1,66–1,72 (m, 1H), 2,00–2,04 (m, 1H), 2,62–2,68 (m, 1H), 2,75 (q, 2H), 3,05–3,12 (m, 1H), 3,27–3,30 (m, 1H), 3,42–3,50 (m, 2H), 3,60–3,62 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,48–5,58 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 7,52–7,57 (m, 1H), 8,04–8,05 (m, 1H), 8,20–8,21 (m, 1H).	Intermediario 03-46 55% LC-MS (Método analítico M, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,6 min 95% B): R_t = 1,50 min; MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$.

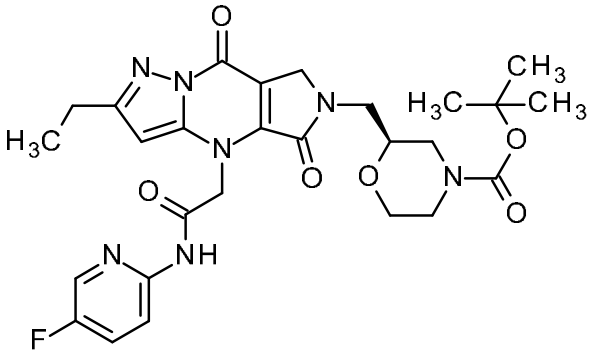
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
81	 **(±)–2–{[2–etil–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il]metil}pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H–RNM (400 MHz, CD3OD) δ [ppm]: 1,25 (t, 3H), 1,30–1,46 (m, 9H), 1,80–2,03 (m, 4H), 2,76 (q, 2H), 3,34–3,36 (m, 2H), 3,59–3,71 (m, 2H), 4,13–4,18 (m, 1H), 4,39–4,59 (m, 2H), 5,55 (br s, 2H), 6,33 (s, 1H), 7,52–7,57 (m, 1H), 8,04–8,05 (m, 1H), 8,20 (s, 1H).	Intermediario 03-52 75% LC-MS (Método analítico M, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,6 min 95% B): R_t = 1,45 min; MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$.

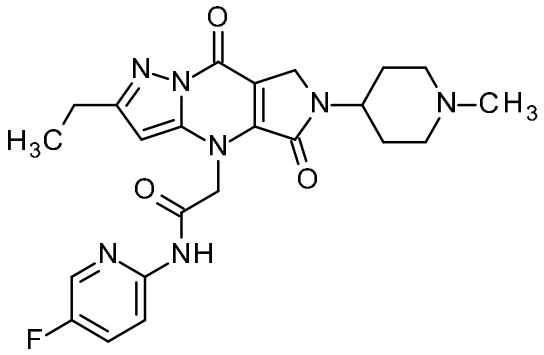
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
82	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–[2–(2–metilpropil)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,91 (d, 6H), 1,23 (d, 6H), 1,97 (dquin, 1H), 2,52–2,55 (m, 2H), 4,29 (dt, 1H), 4,36 (s, 2H), 5,47 (br s, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,29–11,81 (m, 1H).	Intermediario 03-49 34% LC-MS (Método analítico J): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$.

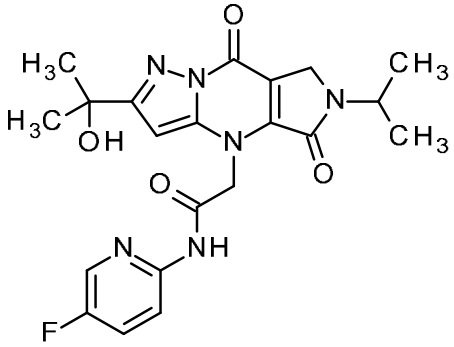
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
83	 **2–[2–etil–5,8–dioxo–6–(tetrahidro–2H–piran–4–ilmetil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm] 9,06 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,42 (ddd, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,31 (d, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,99 (dd, 2H), 3,54 (d, 2H), 3,37 (td, 2H), 2,83 (q, 2H), 2,09 – 1,94 (m, 1H), 1,59 (d, 2H), 1,43 (qd, 2H), 1,33 (t, 3H).	Intermediario 03-50 30% LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,39 min, MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$.

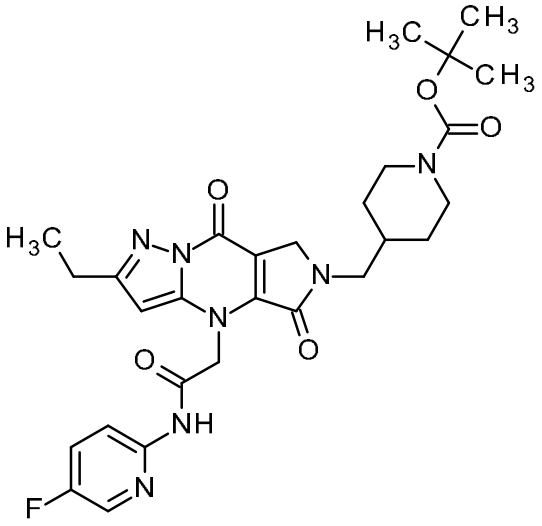
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
84	 **ácido 4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxílico** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 4,31 (dt, 1H), 4,43 (s, 2H), 5,58 (br s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,11 (s, 1H), 13,43 (br s, 1H).	Intermediario 03-110 2% LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$.

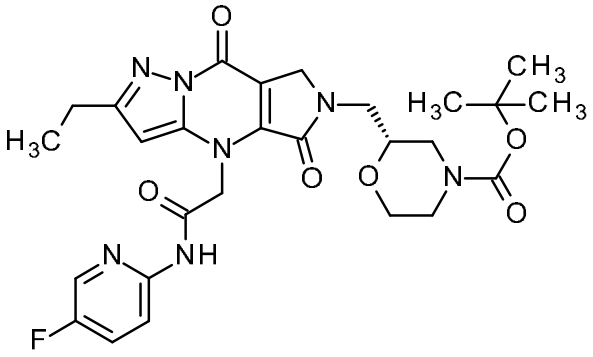
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
85	 **2–[2–ciclohexil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 1,31–1,50 (m, 5H), 1,63–1,83 (m, 3H), 1,94 (br d, 2H), 2,64–2,72 (m, 1H), 4,29 (dt, 1H), 4,36 (s, 2H), 5,45 (br s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,99 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,10 (br s, 1H).	Intermediario 03-51 31% LC-MS (Método analítico H): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$.

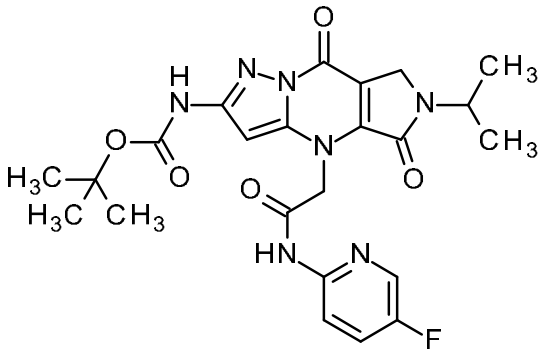
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
86	 **(2S)–2–{[2–etil–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il]metil}morfoline–4–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 11,11 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,04 – 7,97 (m, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,52 – 4,41 (m, 2H), 3,87 – 3,74 (m, 2H), 3,72 – 3,53 (m, 4H), 3,44 – 3,37 (m, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,74 – 2,57 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,24 (t, 3H).	Intermediario 03-53 60% LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,89 min, MS (ESIpos): m/z = 570,10 $[M+H]^+$.

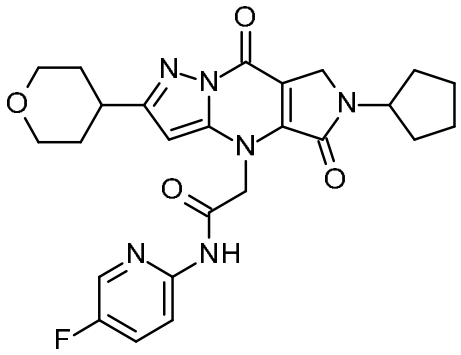
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
87	 **2–[2–etil–6–(1–metilpiperidin–4–il)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,60–1,76 (m, 2H), 1,76–1,92 (m, 2H), 1,98 (br t, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,63–2,74 (m, 2H), 2,85 (br d, 2H), 3,86 (tt, 1H), 4,39 (s, 2H), 5,46 (br s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,11 (s, 1H).	Intermediario 03-54 7% LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$.

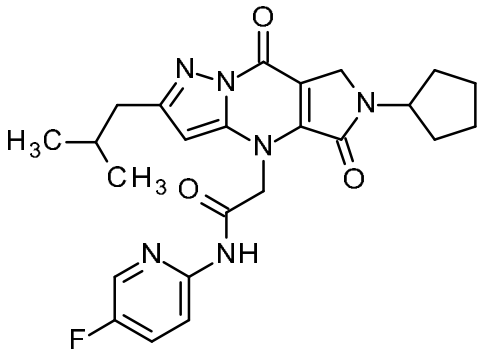
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
88	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–[2–(2–hidroxipropan–2–il)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H–RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 1,46 (s, 6H), 4,26–4,30 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 5,25 (s, 1H), 5,51 (br s, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,71–7,76 (m, 1H), 7,99–8,01 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 11,12 (br s, 1H).	Intermediario 03-109 4% LC-MS (Método analítico N, 0-2,0 min 10-95% B, 2,0-2,7 min 95% B): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$.

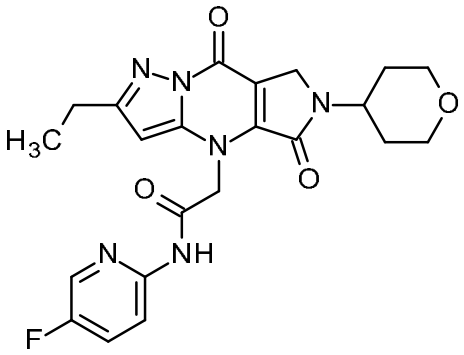
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
89	 **4–{[2–etil–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il]metil}piperidin–1–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,92–1,09 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,56 (br d, 2H), 1,87–2,01 (m, 1H), 2,69 (q, 3H), 3,35–3,40 (m, 2H), 3,90 (br d, 2H), 4,41 (s, 2H), 5,45 (br s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,73 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).	Intermediario 03-56 37% LC-MS (Método analítico K, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,7 min 95% B): R_t = 1,43 min; MS (ESIpos): m/z = 568 $[M+H]^+$.

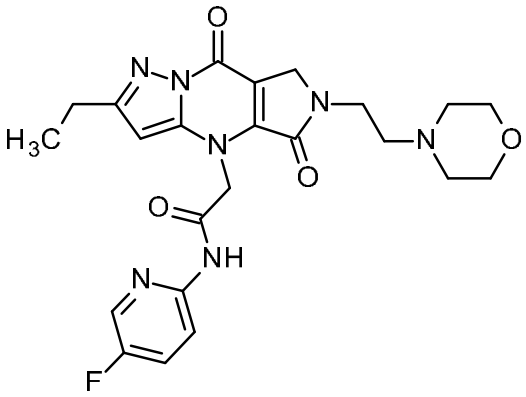
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
90	 **(2R)–2–{[2–etil–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il]metil}morfoline–4–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,33 (t, 3H), 1,47 (s, 9H), 2,66 (s, 1H), 2,83 (q, 2H), 2,93 (s, 1H), 3,42 – 3,51 (m, 1H), 3,52 – 3,73 (m, 2H), 3,72 – 4,10 (m, 4H), 4,46 – 4,58 (m, 1H), 4,56 – 4,72 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,36 – 7,45 (m, 1H), 8,00 – 8,23 (m, 2H), 9,08 (s, 1H).	Intermediario 03-55 26% LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,88 min, MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$.

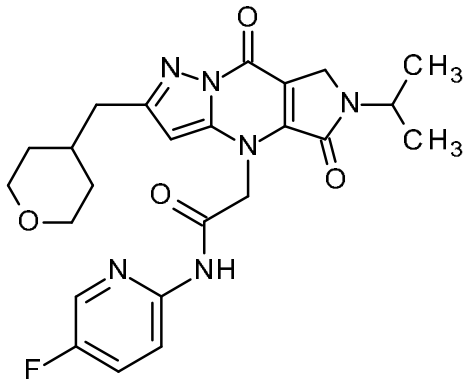
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
91	 **ter–butilo [4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–il]carbamato** ^{1}H RNM (400 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,30 (d, 6H), 1,52 (s, 9H), 4,36 (s, 2H), 4,51–4,61 (m, 1H), 5,55 (br s, 2H), 6,80 (br s, 1H), 7,40 (ddd, 1H), 8,02–8,20 (m, 3H), 9,31–9,46 (m, 1H).	Intermediario 03-112 24% LC-MS (Método analítico H): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

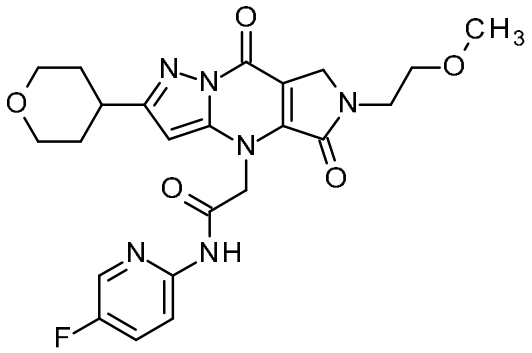
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
92	 **2–[6–ciclopentil–5,8–dioxo–2–(tetrahidro–2H–piran–4–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,59–2,09 (m, 12H), 3,03–3,15 (m, 1H), 3,52 (td, 2H), 4,00–4,09 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,67 (quin, 1H), 5,36 (br s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,37–7,46 (m, 1H), 8,14 (br d, 2H), 9,34 (br s, 1H).	Intermediario 03-62 50% LC-MS (Método analítico G): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

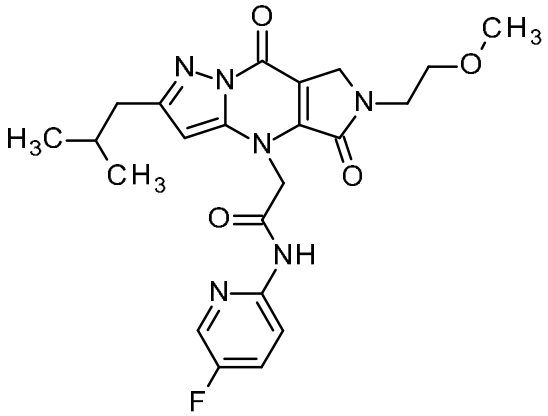
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
93	 **2–[6–ciclopentil–2–(2–metilpropil)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 0,94 (d, 6H), 1,60–1,85 (m, 6H), 1,97–2,11 (m, 3H), 2,66 (d, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,66 (quin, 1H), 5,37 (br s, 2H), 6,18 (s, 1H), 7,37–7,46 (m, 1H), 8,06–8,21 (m, 2H), 9,44 (br s, 1H)	Intermediario 03-61 25% LC-MS (Método analítico G): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$

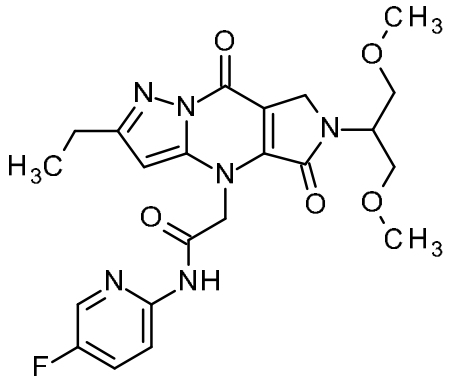
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
94	 **2–[2–etil–5,8–dioxo–6–(tetrahidro–2H–piran–4–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,68 (br dd, 2H), 1,84 (qd, 2H), 2,69 (q, 2H), 3,36–3,44 (m, 2H), 3,93 (dd, 2H), 4,15 (tt, Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 5,46 (br s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,11 (s, 1H)	Intermediario 03-57 20% LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

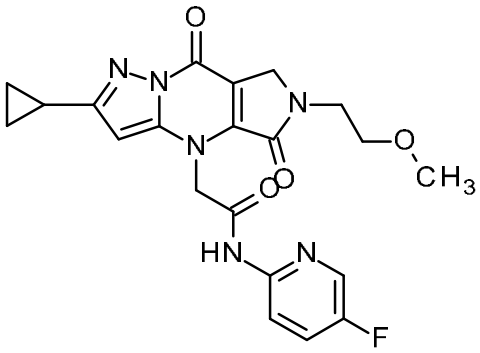
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
95	 **2–{2–etil–6–[2–(morfolin–4–il)etil]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 2,36–2,44 (m, 4H), 2,52–2,57 (m, 4H), 2,63–2,76 (m, 2H), 3,49–3,54 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,38–5,54 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,68–7,78 (m, 1H), 7,96–8,03 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,11 (br s, 1H).	Intermediario 03-64 15% LC-MS (Método analítico G): Rt = 0,69 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$.

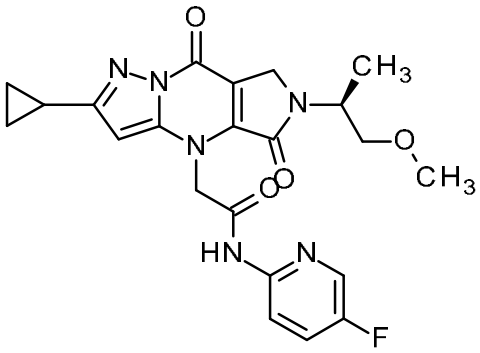
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
96	 **2–[5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–2–(tetrahidro–2H–piran–4–ilmetil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,33 (d, 6H), 1,35 – 1,46 (m, 2H), 1,59 – 1,65 (m, 2H), 1,94 – 2,07 (m, 1H), 2,73 (d, 2H), 3,36 (td, 2H), 3,94 (dd, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,53 – 4,66 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 8,08 – 8,19 (m, 2H), 9,17 (s, 1H).	Intermediario 03-65 60% LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,77 min, MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$.

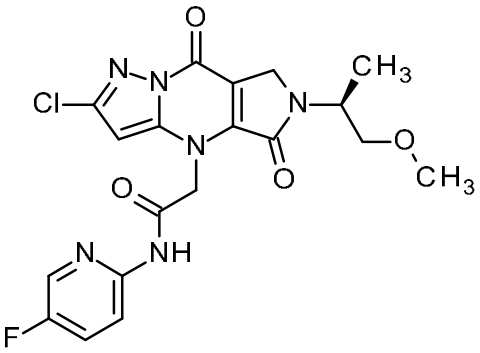
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
97	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–[6–(2–metoxietil)–2–(oxan–4–il)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO–d) δ [ppm]: 0,810 (0,62), 0,871 (4,03), 0,887 (4,10), 1,183 (2,34), 1,376 (0,64), 1,608 (1,53), 1,785 (3,31), 1,813 (3,62), 1,875 (5,33), 1,984 (1,42), 2,108 (1,56), 2,582 (1,48), 2,598 (1,39), 3,041 (1,97), 3,284 (16,00), 3,324 (3,74), 3,431 (3,24), 3,457 (5,18), 3,486 (3,58), 3,555 (6,01), 3,749 (5,38), 3,967 (4,55), 3,992 (3,61), 4,325 (2,10), 4,484 (8,74), 4,598 (0,44), 4,954 (0,46), 5,302 (2,98), 6,030 (0,46), 6,113 (1,16), 6,152 (3,99), 7,365 (3,43), 8,067 (7,27), 9,265 (0,56), 9,374 (1,94).	Intermediario 03-67 14% LC-MS (Método G): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

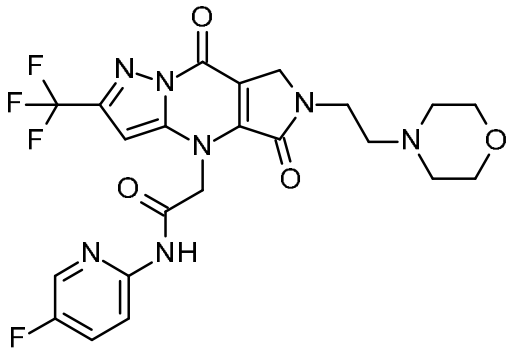
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
98	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–[6–(2–metoxietil)–2–(2–metilpropil)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO–d) δ [ppm]: 0,000 (0,82), 0,834 (0,44), 0,877 (2,10), 0,900 (14,41), 0,916 (14,30), 1,207 (1,35), 1,978 (0,57), 1,996 (0,94), 2,013 (1,11), 2,029 (0,86), 2,047 (0,44), 2,129 (3,08), 2,574 (0,43), 2,592 (0,54), 2,612 (4,37), 2,629 (4,11), 3,304 (16,00), 3,353 (1,52), 3,524 (0,43), 3,565 (2,16), 3,577 (3,71), 3,589 (2,66), 3,768 (2,35), 3,780 (3,29), 3,792 (1,88), 4,509 (7,44), 5,284 (1,24), 6,158 (3,44), 7,349 (0,82), 7,356 (0,85), 7,373 (1,31), 7,391 (0,87), 7,398 (0,82), 8,044 (0,44), 8,097 (3,13), 8,104 (3,14), 9,173 (0,92).	Intermediario 03-68 39% LC-MS (Método G): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

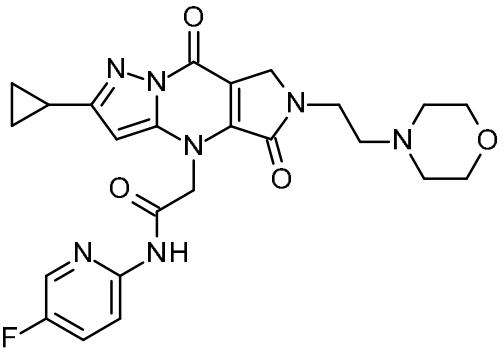
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
99	 **2–[6–(1,3–dimetoxipropan–2–il)–2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H–RNM (500 MHz, Metanol–d4) [ppm]: 1,20 (t, 3H), 2,67 (q, 2H), 3,24 (s, 6H), 3,52 (dd, 2H), 3,63 (dd, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,46 (tt, 1H), 5,45 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,44 (ddd, 1H), 7,91 – 7,98 (m, 1H), 8,10 (d, 1H).	Intermediario 03-69 5% LC-MS (Método analítico D): R_t = 3,77 min; MS (ESIpos): m/z = 473 [M+H]+.

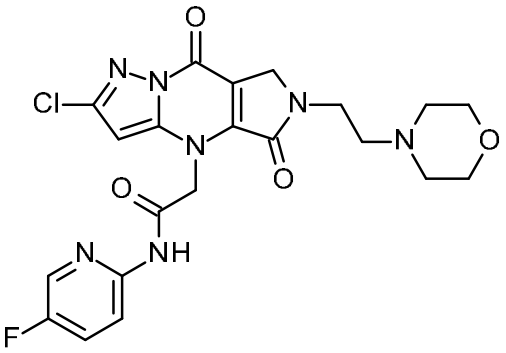
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
100	 **2–[2–ciclopropil–6–(2–metoxietil)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H–RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ = 0,89 – 0,99 (m, 2H), 1,00 – 1,11 (m, 2H), 2,04 – 2,19 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,56 – 3,69 (m, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,54 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 7,33 – 7,52 (m, 1H), 8,04 – 8,21 (m, 2H), 9,11 (s, 1H).	Intermediario 03-70 13% LC-MS Método analítico D): R_t = 3,68 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

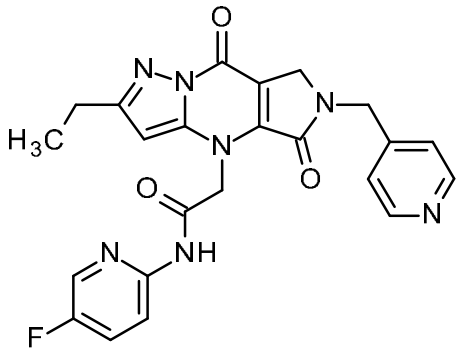
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
101	 **2–{2–ciclopropil–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 0,91 – 0,98 (m, 2H), 1,00 – 1,09 (m, 2H), 1,33 (d, 3H), 2,11 (tt, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,52 (d, 2H), 4,40 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,60 – 4,66 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 8,02 – 8,25 (m, 2H), 9,17 (s, 1H).	Intermediario 03-71 18% LC-MS (Método analítico F): R_t = 2,50 min; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

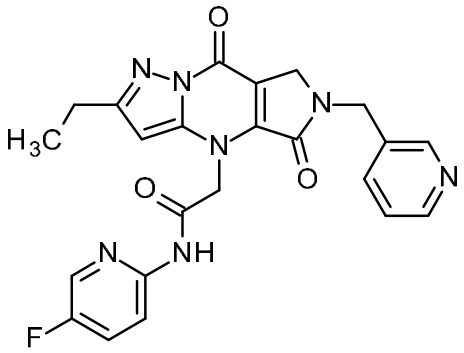
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
102	 **2–{2–cloro–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,20 (d, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,43 (dd, 1H), 3,55 (dd, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,36 – 4,41 (m, 1H), 4,45 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,75 (td, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,11 (s, 1H).	Intermediario 03-72 17% LC-MS (Método analítico D): R_t = 3,84 min; MS (ESIpos): m/z = 448,95 $[M+H]^+$

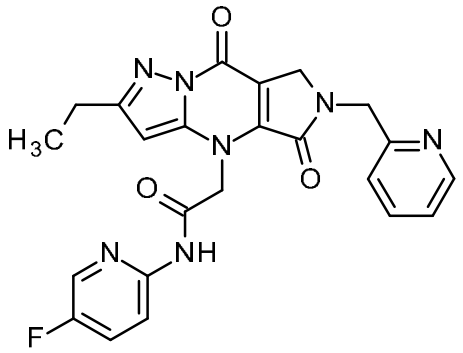
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
103	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–{6–[2–(morfolin–4–il)etil]–5,8–dioxo–2–(trifluorometil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,41 (s, 4H), 2,56 (t, 2H), 3,45 – 3,56 (m, 4H), 3,64 (t, 2H), 4,55 (d, 2H), 5,58 (s, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,66 – 7,79 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,12 (s, 1H).	Intermediario 03-73 37% LC-MS (Método analítico D): R_t = 3,03 min; MS (ESIpos): m/z = 524,0 $[M+H]^+$

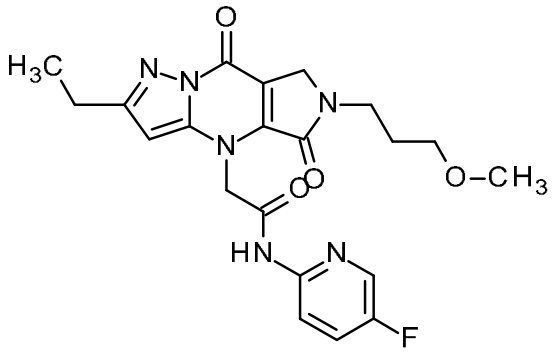
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
104	 **2–{2–ciclopropil–6–[2–(morfolin–4–il)etil]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,73 – 0,83 (m, 2H), 0,96 – 1,04 (m, 2H), 1,96 – 2,05 (m, 1H), 2,41 (s, 4H), 2,53 – 2,56 (m, 2H), 3,47 – 3,57 (m, 4H), 3,61 (t, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 7,66 – 7,82 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,08 (s, 1H).	Intermediario 03-74 37% LC-MS (Método analítico D): R_t = 2,86 min; MS (ESIpos): m/z = 496,0 [M+H]+.

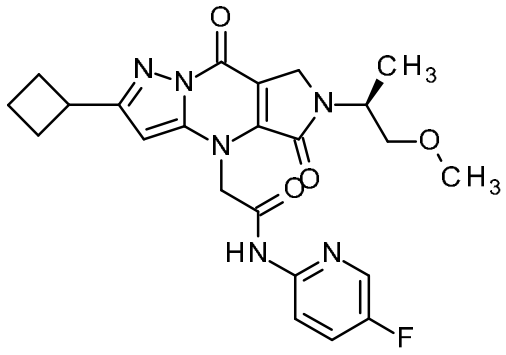
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
105	 **2–{2–cloro–6–[2–(morfolin–4–il)etil]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,39 (d, 4H), 2,53 – 2,57 (m, 2H), 3,48 – 3,55 (m, 4H), 3,63 (t, 2H), 4,50 (d, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,67 – 7,80 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 11,10 (s, 1H).	Intermediario 03-75 34% LC-MS (Método analítico D): R_t = 2,81 min; MS (ESIpos): m/z = 490,0 $[M+H]^+$

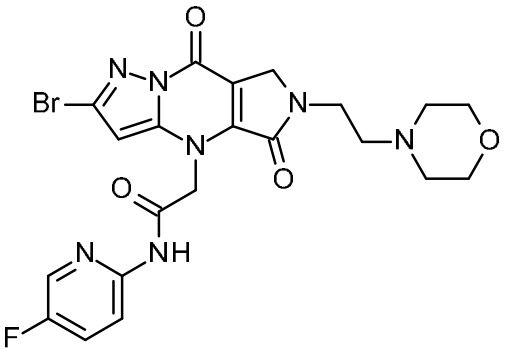
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
106	 **2–{2–etil–5,8–dioxo–6–[(piridin–4–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (t, 3H), 2,70 (q, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,75 (td, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,52 – 8,59 (m, 2H), 11,12 (s, 1H).	Intermediario 03-76 11% LC-MS (Método analítico D): R_t = 3,02 min; MS (ESIpos): m/z = 462,0 $[M+H]^+$

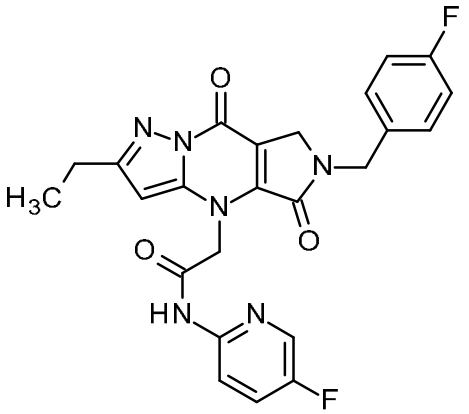
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
107	 **2–{2–etil–5,8–dioxo–6–[(piridin–3–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 2,69 (q, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,72 – 7,76 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H), 11,12 (s, 1H).	Intermediario 03-77 16% LC-MS (Método analítico D): R_t = 3,24 min; MS (ESIpos): m/z = 462,0 $[M+H]^+$

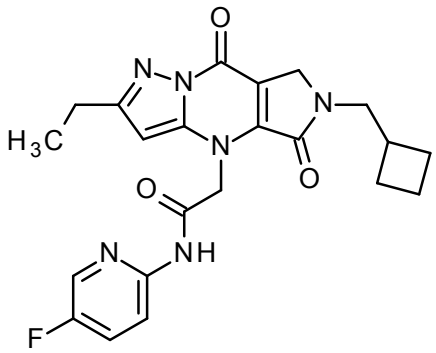
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
108	 **2–{2–etil–5,8–dioxo–6–[(piridin–2–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (t, 3H), 2,70 (q, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,28 – 7,37 (m, 2H), 7,70 – 7,76 (m, 1H), 7,80 (td, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,54 (ddd, 1H), 11,11 (s, 1H).	Intermediario 03-78 26% LC-MS (Método analítico D): R_t = 3,61 min; MS (ESIpos): m/z = 462,0 $[M+H]^+$

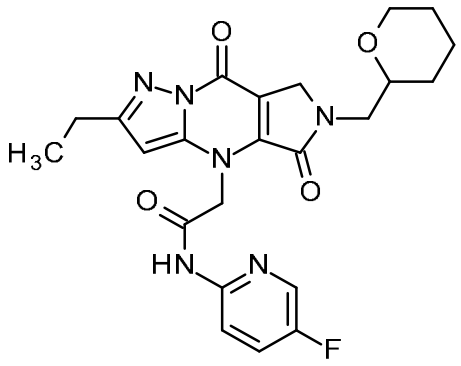
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
109	 **2–[2–etil–6–(3–metoxipropil)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H–RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ 1,33 (t, 3H), 1,90 – 2,00 (m, 2H), 2,83 (q, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,44 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,43 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 8,06 – 8,21 (m, 2H), 9,13 (s, 1H).	Intermediario 03-99 47% LC-MS (Método analítico F): R_t = 2,32 min; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

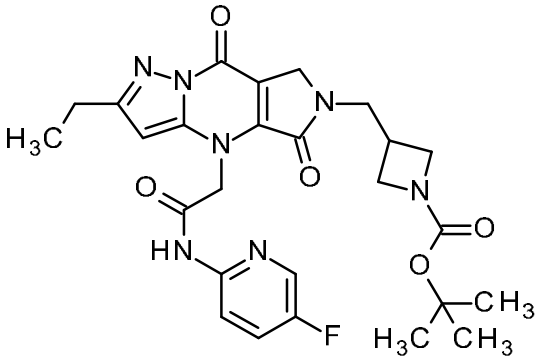
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
110	 **2–{2–ciclobutil–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,33 (d, 3H), 1,85 – 1,98 (m, 1H), 2,07 (dq, 1H), 2,25 – 2,45 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,53 (d, 2H), 3,67 – 3,78 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,58 – 4,71 (m, 1H), 5,18 – 5,31 (m, 1H), 5,34 – 5,47 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 8,10 – 8,20 (m, 2H), 9,19 (s, 1H).	Intermediario 03-79 54% LC-MS (Método analítico D): R_t = 4,06 min; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

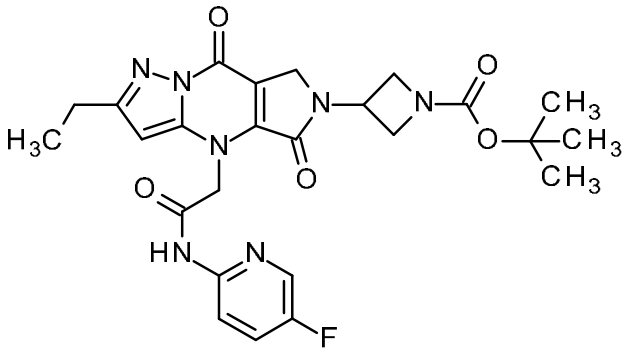
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
111	 **2–{2–bromo–6–[2–(morfolin–4–il)etil]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H–RNM (500 MHz, CDCl3–d) δ [ppm]: 2,49 (s, 4H), 2,64 (t, 2H), 3,65 – 3,67 (m, 4H), 3,76 (t, 2H), 4,52 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,43 (ddd, 1H), 8,12 – 8,14 (m, 2H), 9,18 (s, 1H).	Intermediario 03-80 54% LC-MS (Método analítico A): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 533,95 $[M+H]^+$

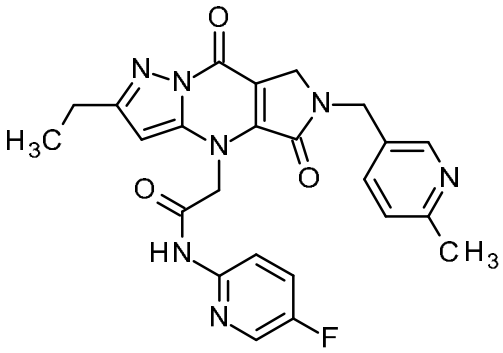
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
112	 **2–{2–etil–6–[(4–fluorofenil)metil]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (t, 3H), 2,68 (q, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,47 (br s, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,14–7,22 (m, 2H), 7,32–7,40 (m, 2H), 7,70–7,79 (m, 1H), 8,01 (br dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,12 (s, 1H).	Intermediario 03-81 8% LC-MS (Método J): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 479 [M+H]+

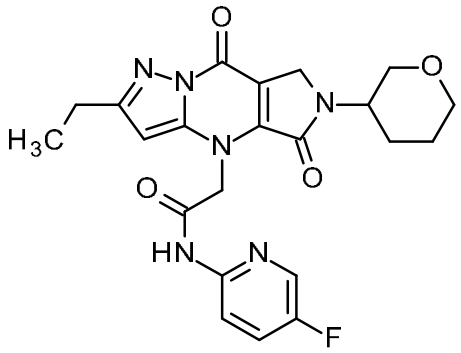
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
113	 **2–[6–(ciclobutilmetil)–2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,70 – 1,79 (m, 2H), 1,80 – 1,90 (m, 2H), 2,00 – 2,08 (m, 2H), 2,61 – 2,68 (m, 1H), 2,69 (q, 2H), 3,53 (d, 2H), 4,36 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,71 – 7,77 (m, 1H), 7,97 – 8,03 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).	Intermediario 03-82 18% LC-MS (Método analítico D): R_t = 3,82 min; MS (ESIpos): m/z = 439 [M+H]+.

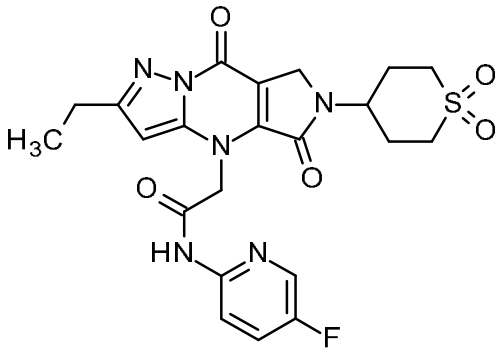
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
114	 **2–(2–etil–6–{[(±)–oxan–2–il]metil}–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,12–1,23 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 1,37–1,49 (m, 3H), 1,55 (br d, 1H), 1,75 (br s, 1H), 2,62–2,77 (q, 2H), 3,46–3,58 (m, 3H), 3,87 (br d, 1H), 4,43 (s, 2H), 5,46 (br s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,11 (s, 1H).	Intermediario 03-83 27% LC-MS (Método H): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

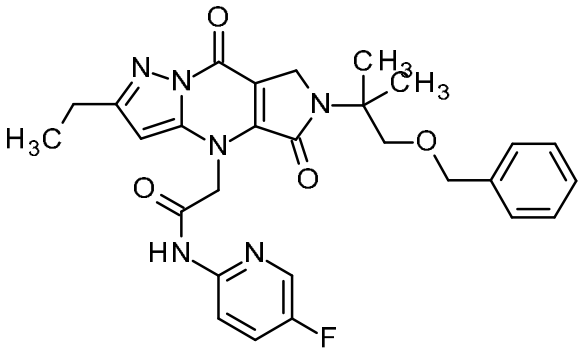
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
115	 **3–{[2–etil–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il]metil}azetidin–1–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,36 (s, 9H), 2,68 (q, 2H), 2,83–2,93 (m, 1H), 3,60 (br s, 2H), 3,71 (d, 2H), 3,91 (br s, 2H), 4,38 (s, 2H), 5,45 (br s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,73 (td, 1H), 8,00 (br dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,11 (s, 1H).	Intermediario 03-85 57% LC-MS (Método H): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

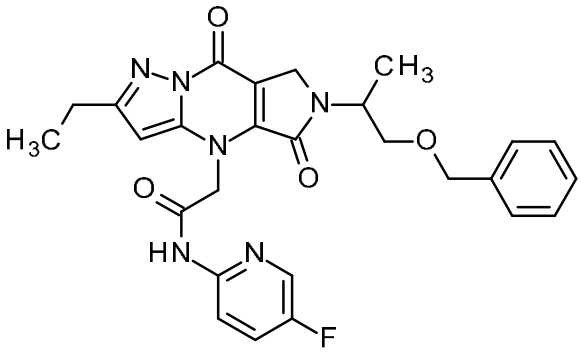
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
116	 **3–[2–etil–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il]azetidin–1–carboxilato de ter–butilo** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,39 (s, 9H), 2,69 (q, 2H), 4,03–4,24 (m, 4H), 4,65 (s, 2H), 4,88–5,03 (m, 1H), 5,43 (br s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,99 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,11 (s, 1H).	Intermediario 03-86 76% LC-MS (Método H): R_t = 525,20 min; MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

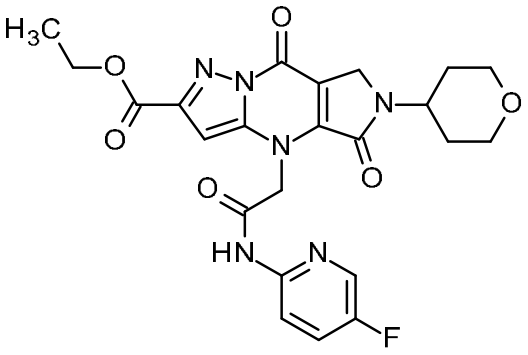
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
117	 **2–{2–etil–6–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]:1,22 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,65 – 2,71 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 11,11 (s, 1H).	Intermediario 03-100 y Nro. de CAS: 1904-24-1 3% LC-MS (Método analítico F): R_t = 1,51 min; MS (ESIpos): m/z = 476 [M+H]+.

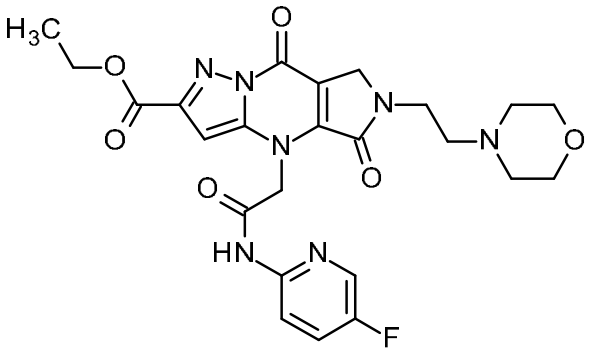
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
118	 **2–{2–etil–6–[(±)–oxan–3–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,53–1,67 (m, 1H), 1,68–1,77 (m, 1H), 1,83–1,95 (m, 2H), 2,68 (q, 2H), 3,34–3,39 (m, 1H), 3,49 (t, 1H), 3,72–3,79 (m, 2H), 3,93–4,04 (m, 1H), 4,40–4,50 (m, 2H), 5,46 (br d, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,69–7,79 (m, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,11 (s, 1H).	Intermediario 03-87 19% LC-MS (Método H): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

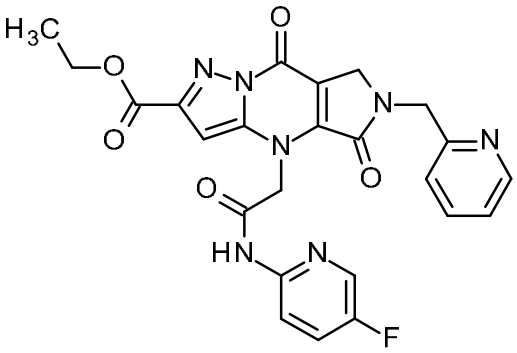
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
119	 **2–[6–(1,1–dioxo–1lambda^6–tian–4–il)–2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 2,07 (br d, 2H), 2,24–2,36 (m, 2H), 2,69 (q, 2H), 3,12 (br d, 2H), 3,35–3,46 (m, 2H), 4,27–4,37 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 5,45 (br s, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,96–8,04 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,11 (s, 1H).	Intermediario 03-88 19% LC-MS (Método H): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$

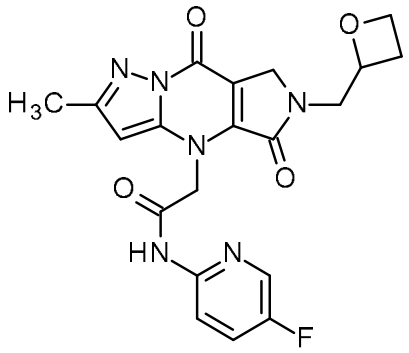
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
120	 **2–{6–[1–(benciloxi)–2–metilpropan–2–il]–2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,45 (s, 6H), 2,69 (q, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 5,44 (br s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,17–7,29 (m, 5H), 7,73 (td, 1H), 7,97–8,04 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,09 (s, 1H).	Intermediario 03-89 21% LC-MS (Método H): Rt = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 533 $[M+H]^+$

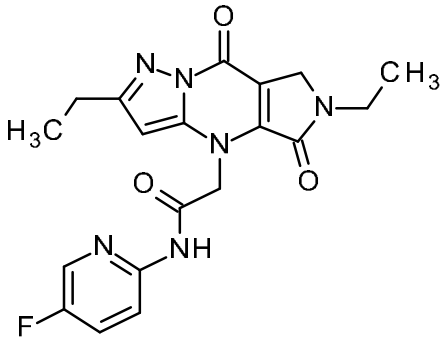
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
121	 **2–{6–[(±)–1–(benciloxi)propan–2–il]–2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,20–1,26 (m, 6H), 2,69 (q, 2H), 3,51–3,66 (m, 2H), 4,19–4,30 (m, 1H), 4,34–4,55 (m, 4H), 5,47 (br s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,21–7,33 (m, 5H), 7,68–7,79 (m, 1H), 7,93–8,06 (m, 1H), 8,38 (br d, 1H), 11,12 (br s, 1H).	Intermediario 03-90 32% LC-MS (Método H): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$

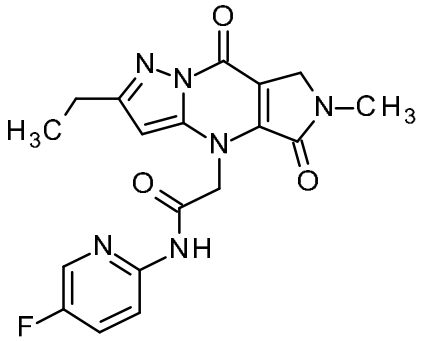
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
122	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–6–(oxan–4–il)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,33 (t, 3H), 1,68 (br dd, 2H), 1,85 (qd, 2H), 3,35–3,44 (m, 2H), 3,93 (br dd, 2H), 4,16 (tt, 1H), 4,35 (q, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,50–5,64 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,73 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,11 (s, 1H).	Intermediario 03-91 51% LC-MS (Método H): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

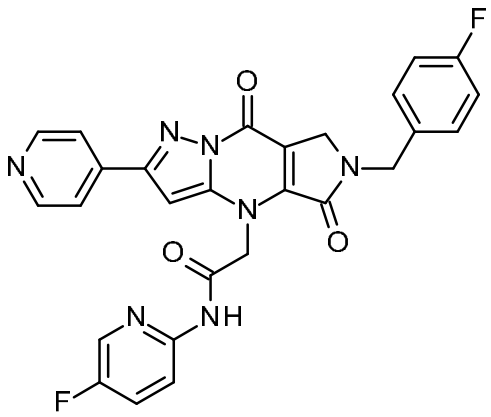
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
123	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–6–[2–(morfolin–4–il)etil]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,33 (t, 3H), 2,34–2,44 (m, 4H), 2,54 (br t, 2H), 3,52 (br t, 4H), 3,63 (br t, 2H), 4,35 (q, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,58 (br s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,99 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,09 (s, 1H).	Intermediario 03-92 53% LC-MS (Método H): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 529 $[M+H]^+$

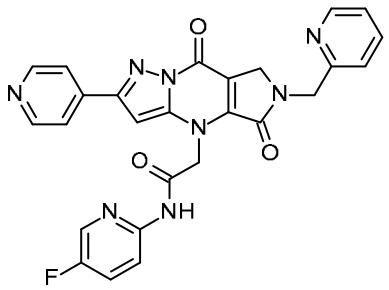
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
124	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–[(piridin–2–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxilato de etilo** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,33 (t, 3H), 4,35 (q, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 5,59 (br s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,30–7,37 (m, 2H), 7,70–7,77 (m, 1H), 7,79 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,52–8,55 (m, 1H), 11,11 (s, 1H).	Intermediario 03-93 51% LC-MS (Método H): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$

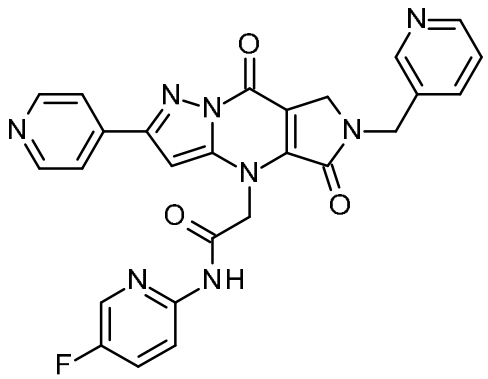
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
125	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–(2–metil–6–{[(±)–oxetan–2–il]metil}–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,31 (s, 3H), 2,33–2,46 (m, 1H), 2,59–2,70 (m, 1H), 3,36–3,59 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 4,37–4,56 (m, 3H), 4,89–5,01 (m, 1H), 5,47 (br s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,12 (br s, 1H).	Intermediario 03-94 31% LC-MS (Método H): Rt = 0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

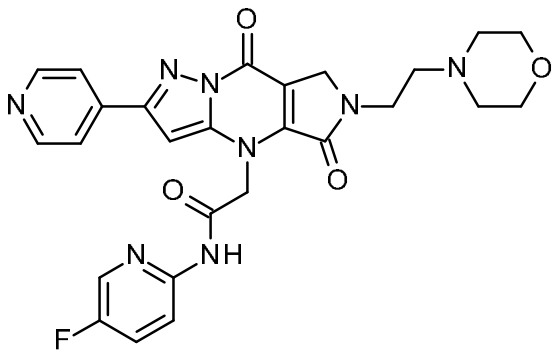
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
126	 **2–(2,6–dietil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,157 (5,18), 1,175 (12,09), 1,193 (5,32), 1,209 (7,09), 1,228 (16,00), 1,247 (7,30), 2,326 (0,43), 2,518 (2,16), 2,522 (1,32), 2,655 (1,80), 2,674 (5,67), 2,694 (5,29), 2,712 (1,66), 3,483 (1,21), 3,502 (3,72), 3,519 (3,72), 3,538 (1,17), 4,405 (8,19), 5,466 (1,26), 6,454 (8,15), 7,708 (0,89), 7,716 (0,98), 7,731 (1,42), 7,738 (1,52), 7,752 (1,09), 7,759 (1,16), 7,992 (0,74), 8,370 (3,74), 8,377 (3,68), 11,109 (1,83).	Intermediario 03-95 31% LC-MS (Método G): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
127	 **2–(2–etil–6–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,208 (6,65), 1,227 (16,00), 1,246 (6,98), 2,322 (0,51), 2,327 (0,69), 2,331 (0,51), 2,518 (2,84), 2,523 (1,78), 2,655 (1,63), 2,665 (0,72), 2,674 (5,33), 2,693 (4,81), 2,712 (1,50), 2,908 (0,68), 3,059 (14,90), 4,381 (6,24), 5,461 (1,06), 6,466 (6,98), 7,707 (0,77), 7,715 (0,84), 7,730 (1,18), 7,738 (1,26), 7,751 (0,91), 7,759 (0,96), 7,989 (0,61), 8,004 (0,55), 8,370 (3,28), 8,377 (3,20), 11,104 (1,65).	Intermediario 03-98 39% LC-MS (Método G): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 385 $[M+H]^+$

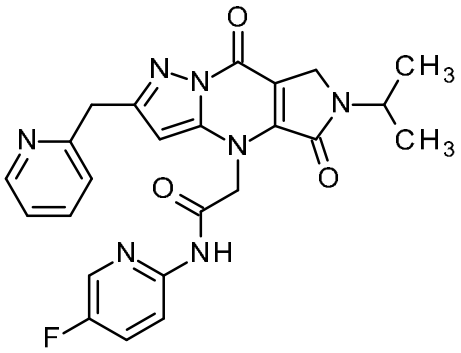
129	 **2–{6–[(4–fluorofenil)metil]–5,8–dioxo–2–(piridin–4–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,518 (2,45), 2,522 (1,66), 2,539 (2,02), 2,887 (0,49), 3,364 (3,12), 4,381 (11,09), 4,427 (0,79), 4,701 (10,08), 4,722 (1,25), 5,549 (1,07), 5,683 (0,58), 7,169 (0,85), 7,176 (5,44), 7,181 (2,24), 7,186 (1,61), 7,193 (2,68), 7,199 (10,94), 7,204 (2,52), 7,208 (2,09), 7,216 (2,19), 7,221 (6,23), 7,230 (0,99), 7,354 (0,86), 7,360 (0,89), 7,367 (5,40), 7,373 (2,61), 7,381 (6,34), 7,392 (16,00), 7,403 (4,71), 7,435 (0,47), 7,681 (0,59), 7,720 (1,54), 7,729 (1,69), 7,742 (2,59), 7,751 (2,52), 7,764 (2,06), 7,772 (1,93), 7,787 (0,58), 7,903 (11,42), 7,906 (6,68), 7,913 (6,48), 7,918 (11,70), 8,021 (1,66), 8,034 (1,51), 8,200 (6,43), 8,329 (0,45), 8,336 (0,54), 8,385 (6,23), 8,393 (6,27), 8,406 (1,13), 8,414 (0,76), 8,665 (0,56), 8,688 (12,22), 8,692 (6,72), 8,699 (6,10), 8,703 (10,54), 8,718 (0,48), 8,724 (0,54), 8,734 (0,45), 8,739 (0,44), 11,209 (2,57).	Intermediario 03-102 13% LC-MS (Método G): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$

130	 **2–{5,8–dioxo–2–(piridin–4–il)–6–[(piridin–2–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,231 (0,43), 1,752 (0,47), 2,331 (0,76), 2,518 (3,78), 2,522 (2,33), 2,539 (1,16), 2,673 (0,72), 3,443 (5,86), 4,037 (0,47), 4,048 (0,47), 4,480 (0,42), 4,529 (13,65), 4,570 (0,40), 4,716 (0,47), 4,837 (13,49), 4,950 (0,47), 5,092 (0,63), 5,558 (1,70), 7,166 (0,61), 7,248 (0,92), 7,305 (2,62), 7,308 (3,07), 7,320 (3,16), 7,324 (3,04), 7,327 (3,29), 7,336 (2,78), 7,339 (3,06), 7,351 (4,92), 7,370 (5,33), 7,399 (16,00), 7,712 (1,68), 7,719 (2,06), 7,727 (1,72), 7,735 (3,62), 7,742 (3,15), 7,748 (2,15), 7,750 (2,06), 7,755 (3,42), 7,763 (2,40), 7,771 (1,77), 7,779 (4,39), 7,784 (3,85), 7,799 (5,46), 7,803 (5,50), 7,818 (2,87), 7,822 (2,73), 7,887 (0,54), 7,913 (11,23), 7,916 (7,29), 7,923 (6,94), 7,928 (11,37), 8,014 (1,83), 8,028 (1,70), 8,125 (1,05), 8,135 (1,05), 8,148 (0,98), 8,158 (0,85), 8,316 (3,00), 8,324 (2,95), 8,335 (1,43), 8,375 (7,74), 8,383 (7,48), 8,393 (1,16), 8,534 (3,34), 8,536 (4,01), 8,538 (4,01), 8,540 (3,78), 8,546 (3,60), 8,548 (4,18), 8,550 (3,85), 8,552 (3,53), 8,693 (7,20), 8,707 (6,73), 8,822 (0,51), 8,840 (0,61), 10,448 (1,05), 11,205 (3,44).	Intermediario 03-103 11% LC-MS (Método H): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$

131	 **2–{5,8–dioxo–2–(piridin–4–il)–6–[(piridin–3–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,230 (0,51), 1,753 (0,63), 2,287 (0,60), 2,518 (2,64), 2,523 (1,69), 2,540 (1,96), 2,729 (0,76), 2,887 (0,86), 3,395 (1,11), 3,439 (16,00), 3,540 (0,61), 3,596 (0,58), 4,043 (0,89), 4,445 (8,41), 4,761 (7,59), 5,508 (0,70), 5,565 (0,95), 6,125 (0,63), 7,152 (0,54), 7,379 (2,04), 7,381 (2,12), 7,395 (9,90), 7,411 (2,10), 7,412 (2,12), 7,718 (1,45), 7,727 (3,28), 7,735 (3,39), 7,742 (3,14), 7,747 (6,86), 7,750 (5,34), 7,756 (3,71), 7,758 (4,19), 7,761 (3,08), 7,771 (4,64), 7,778 (3,24), 7,790 (0,45), 7,797 (0,42), 7,880 (0,55), 7,895 (0,72), 7,904 (8,28), 7,908 (4,67), 7,915 (4,72), 7,919 (8,12), 8,018 (1,08), 8,031 (1,02), 8,126 (2,29), 8,136 (2,28), 8,149 (2,07), 8,159 (1,90), 8,316 (7,01), 8,324 (6,82), 8,335 (1,28), 8,350 (0,74), 8,383 (4,69), 8,390 (4,72), 8,407 (0,55), 8,512 (2,69), 8,516 (2,72), 8,524 (2,64), 8,528 (2,54), 8,573 (3,52), 8,577 (3,66), 8,668 (0,57), 8,689 (6,26), 8,692 (4,03), 8,700 (3,71), 8,704 (5,84), 10,445 (1,68).	Intermediario 03-104 5% LC-MS (Método H): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$

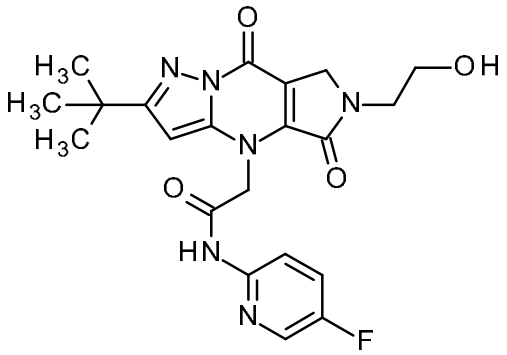
132	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–{6–[2–(morfolin–4–il)etil]–5,8–dioxo–2–(piridin–4–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,836 (1,25), 0,854 (2,82), 0,872 (1,27), 1,132 (1,79), 1,137 (0,57), 1,150 (3,95), 1,168 (1,82), 1,231 (0,44), 1,753 (1,40), 2,287 (2,40), 2,323 (0,84), 2,327 (1,08), 2,332 (0,83), 2,409 (9,36), 2,518 (3,65), 2,523 (2,64), 2,540 (6,93), 2,553 (7,53), 2,568 (3,81), 2,665 (0,63), 2,669 (0,86), 2,674 (0,61), 2,727 (0,68), 2,888 (0,82), 3,121 (0,70), 3,251 (1,02), 3,396 (7,40), 3,416 (2,49), 3,434 (1,91), 3,451 (1,43), 3,469 (1,19), 3,514 (8,74), 3,525 (13,16), 3,536 (9,35), 3,560 (3,16), 3,571 (2,17), 3,581 (2,77), 3,596 (8,63), 3,618 (3,68), 3,633 (6,64), 3,649 (3,42), 3,679 (0,68), 3,697 (0,67), 3,717 (1,21), 3,731 (0,63), 3,740 (0,64), 3,746 (0,67), 3,774 (0,63), 3,781 (0,67), 3,791 (0,66), 3,799 (0,70), 3,809 (0,41), 3,817 (0,71), 3,834 (0,66), 3,859 (0,55), 3,924 (0,52), 4,033 (0,57), 4,043 (2,94), 4,051 (0,71), 4,060 (0,66), 4,078 (0,67), 4,097 (0,61), 4,109 (0,57), 4,116 (0,61), 4,120 (0,58), 4,138 (0,44), 4,143 (0,68), 4,161 (0,86), 4,171 (0,47), 4,188 (0,45), 4,225	Intermediario 03-105 8% LC-MS (Método H): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 533 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
	(1,18), 4,486 (0,57), 4,523 (14,44), 4,547 (1,85), 4,583 (0,58), 4,646 (1,19), 4,659 (1,15), 5,549 (1,24), 7,046 (0,51), 7,124 (0,87), 7,155 (0,61), 7,383 (16,00), 7,620 (0,96), 7,704 (0,42), 7,712 (1,62), 7,719 (3,22), 7,726 (2,30), 7,734 (2,88), 7,741 (4,63), 7,746 (3,00), 7,749 (2,71), 7,754 (2,61), 7,762 (3,55), 7,769 (2,18), 7,774 (0,98), 7,776 (1,00), 7,789 (0,66), 7,797 (0,64), 7,880 (0,51), 7,885 (0,51), 7,896 (0,55), 7,907 (12,91), 7,912 (7,98), 7,919 (7,75), 7,922 (13,07), 7,933 (1,11), 7,948 (0,66), 7,956 (0,70), 8,004 (1,57), 8,017 (1,50), 8,100 (0,55), 8,124 (1,63), 8,135 (1,65), 8,147 (1,72), 8,157 (1,65), 8,170 (0,58), 8,179 (0,44), 8,259 (0,63), 8,269 (0,58), 8,281 (1,09), 8,287 (1,30), 8,292 (2,26), 8,300 (1,16), 8,313 (4,32), 8,321 (4,76), 8,327 (1,92), 8,335 (1,62), 8,350 (0,52), 8,376 (7,21), 8,383 (7,38), 8,690 (11,18), 8,694 (7,02), 8,701 (6,36), 8,706 (11,02), 10,731 (1,73).	

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
133	 **2–{5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–2–[(piridin–2–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,219 (15,66), 1,236 (16,00), 2,518 (2,05), 2,522 (1,29), 2,539 (0,43), 2,669 (0,55), 4,087 (0,42), 4,254 (0,67), 4,271 (1,69), 4,283 (8,19), 4,304 (1,26), 4,321 (0,58), 4,374 (7,01), 4,832 (1,17), 4,897 (0,46), 4,904 (2,08), 5,463 (1,24), 6,469 (7,17), 7,433 (0,77), 7,450 (1,04), 7,464 (0,83), 7,534 (1,48), 7,554 (1,59), 7,706 (0,80), 7,714 (0,89), 7,729 (1,25), 7,736 (1,50), 7,750 (1,03), 7,757 (1,26), 7,947 (0,80), 7,966 (1,72), 7,982 (1,09), 8,343 (0,72), 8,351 (0,72), 8,368 (3,39), 8,375 (3,48), 8,380 (1,79), 8,590 (1,47), 8,601 (1,48), 10,832 (0,45), 11,092 (1,81).	Intermediario 03-106 27% LC-MS (Método G): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 476 $[M+H]^+$

Ejemplo 135

2-[2-ter-butil-6-(2-hidroxietil)-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



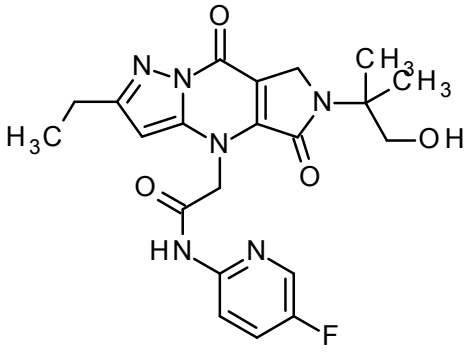
2-{6-[2-(Benciloxi)etil]-2-ter-butil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (710 mg, 1,33 mmol) (ejemplo 34) se disolvió en ácido acético (10 ml) y se agregó Pd/C (10%, 142mg). La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 h luego se filtró a través de Celite®, lavando con DCM. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se secó durante la noche en el horno de vacío para producir 660 mg (96% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RNM (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11,07 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,06 - 7,88 (m, 1H), 7,83 - 7,69 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,55 - 5,38 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 1,31 (s, 9H).

LC-MS (Método analítico A) R_t = 0,97 min, MS (ESIpos): m/z = 443,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 136

2-[2-etil-6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



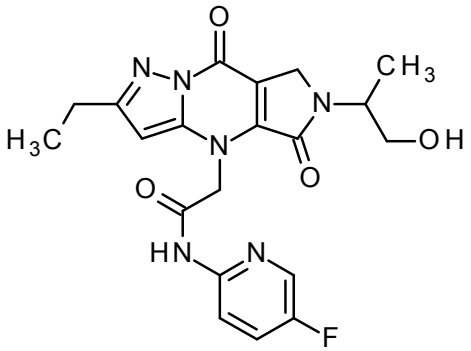
Se disolvió 2-{6-[1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il]-2-etil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (30,0 mg, 56,3 µmol) (ejemplo 120) en metanol (1 ml) y se agregaron paladio sobre carbón (5,99 mg, 10% de pureza, 5,63 µmol) y formiato de amonio (35,5 mg, 563 µmol). La suspensión se agitó a 100°C durante 2 h. Se agregó formiato de amonio adicional (17,8 mg, 282 µmol) y se continuó agitando a 100°C durante 2 h. Después de la incorporación de otra porción de formiato de amonio (35,5 mg, 563 µmol) la mezcla de reacción se dejó reposar durante un adicional de 4 h at 100°C durante 4 h. Después de la filtración sobre celite, el filtrado se concentró al vacío y el material residual se disolvió en acetonitrilo/agua (7:3) y se purificó con HPLC preparativa (Método F, gradiente C) para producir 28 mg (>99% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método H): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,40 (s, 6H), 2,63-2,74 (m, 2H), 3,62 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,97 (t, 1H), 5,47 (br s, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,97-8,05 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,09 (s, 1H).

Ejemplo 137

2-{2-etil-6-[(±)-1-hidroxipropan-2-il]-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



2-{6-[(±)-1-(benciloxi)propan-2-il]-2-etil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (45,0 mg, 86,8 µmol) (ejemplo 121) se disolvió en metanol (1 ml) y paladio sobre carbón (9,23 mg, 10% de pureza, 8,68 µmol) y formiato de amonio (82,1 mg, 1,30 mmol)

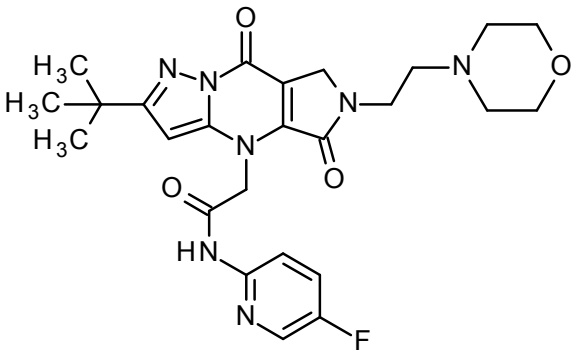
se agregaron y la suspensión resultante se agitó a 100°C durante 3 h. Después de la filtración de la mezcla de reacción sobre celite, el filtrado se dejó reposar con otra porción de formiato de amonio (54,7 mg, 868 µmol) y paladio sobre carbón (9,23 mg, 10% de pureza, 8,68 µmol) durante 3 h a 100°C. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y el filtrado se concentró bajo presión. El material residual se disolvió en acetonitrilo/agua (7:3) y se purificó con HPLC preparativa (Método F, gradiente C) para producir 14,8 mg (38% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método H): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,14-1,20 (m, 3H), 1,23 (t, 3H), 2,69 (q, 2H), 3,46-3,58 (m, 2H), 4,19 (br d, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,93 (t, 1H), 5,48 (br s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,70-7,78 (m, 1H), 8,01 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,11 (s, 1H).

Ejemplo 138

2-{2-ter-butil-6-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



Se disolvió trifluorometansulfonato 2-[2-ter-butil-4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-5,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il]etilo (52 mg, 0,09 mmol) (intermediario 06-02) en diclorometano (1 ml) y a la solución verde resultante se agregó morfolina (16 µl, 0,18 mmol) generando un cambio de color de verde a naranja. Después de agitar durante 15 min a rt, la reacción se lavó con $NaHCO_3$ sat., se pasó a través de una fritura hidrofóbica, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía Biotage Isolera™

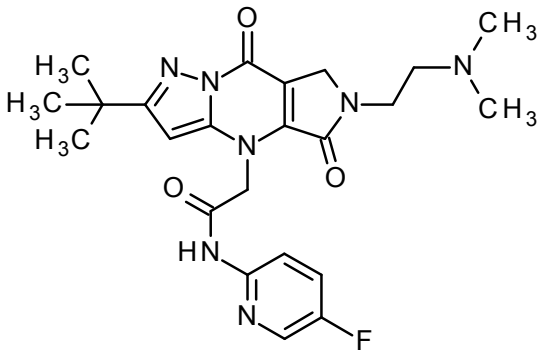
(gel de sílice, eluyendo con diclocometano–metanol, 1:0 a 19:1). El material se liofilizó para producir 20 mg (41% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido rosa pálido.

^{1}H RNM (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 10,99 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,03 - 7,87 (m, 1H), 7,67 (ddd, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,48 - 3,42 (m, 4H), 2,47 (t, 2H), 2,37 - 2,28 (m, 4H), 1,24 (s, 9H).

LC-MS (Método analítico F) R_t = 1,85 min, MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$.

Ejemplo 139

2-{2-ter-butil-6-[2-(dimetilamino)etil]-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



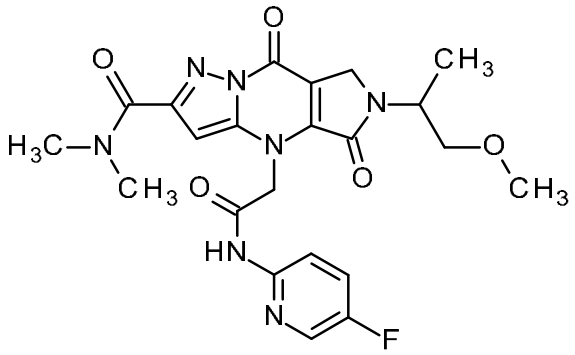
2-[2-ter-Butil-4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-5,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il]etilo trifluorometansulfonato (52 mg, 0,09 mmol) (intermediario 06-02) se disolvió en diclorometano (1 ml) y se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,23 mmol), seguido de clorhidrato de dimetilamina (8 mg, 0,10 mmol; se hizo azeotrópico con tolueno tres veces antes de usar). La solución naranja resultante se agitó durante 10 min a rt y luego la reacción se lavó con solución sat. ac. de $NaHCO_3$, se pasó a través de una fritura hidrofóbica, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con diclocometano–metanol, 1:0 a 4:1). El material se liofilizó para producir 27 mg (61% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido rosa pálido.

^{1}H RNM (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11,00 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,99 - 7,86 (m, 1H), 7,67 (ddd, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 2,79 - 2,52 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,24 (s, 9H).

LC-MS (Método analítico F) R_t = 1,81 min; MS (ESIpos): m/z = 470,2 $[M+H]^{+\cdot}$

Ejemplo 140

4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-6-[(±)-1-metoxipropan-2-il]-N,N-dimetil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida



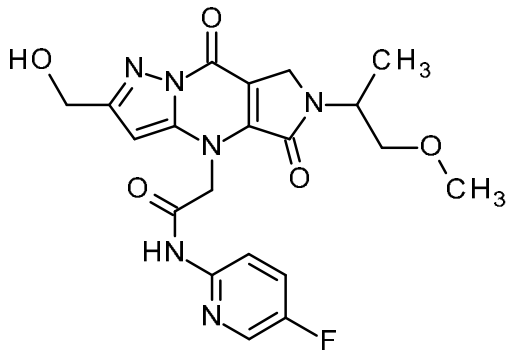
Fenilo 4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-6-(1-metoxipropan-2-il)-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato (15 mg, 0,03 mmol) (intermediario 06-03) se disolvió en acetonitrilo anhidro (1 ml). Se agregó dimetilamina (2 M in tetrahidrofurano, 0,07 ml, 0,14 mmol) y la reacción se agitó a rt durante 30 min. El solvente se retiró bajo un chorro constante de aire y el residuo se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-metanol, 1:0 a 9:1) y se liofilizó para producir 13 mg (93% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido rosa pálido.

^{1}H RNM (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11,10 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,51 - 4,30 (m, 3H), 3,57 (dd, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,21 (d, 3H).

LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,10 min; MS (ESIpos): m/z = 486,2 $[M+H]^{+\cdot}$

Ejemplo 141

N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-{2-(hidroximetil)-6-[(±)-1-metoxipropan-2-il]-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}acetamida



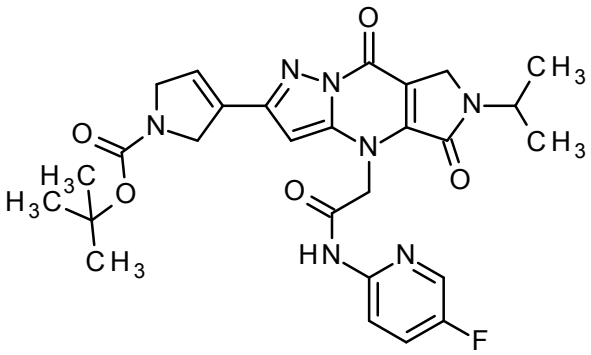
Se disolvió 4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-6-(1-metoxipropan-2-il)-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de fenilo (40 mg, 0,05 mmol, 70% de pureza) (intermediario 06-03) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) y la solución se enfrió hasta 0°C. Luego se agregó $NaBH_4$ (3 mg, 0,07 mmol) y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta la rt y luego se agitó durante 1 h. El solvente se retiró bajo un chorro constante de aire y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-metanol, 1:0 a 4:1). El sólido vítreo resultante se liofilizó para producir 4 mg (15% de rendimiento) del compuesto del título como un polvo blanco.

^{1}H RNM (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 11,04 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 1H), 7,66 (ddd, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,31 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,40 - 4,21 (m, 3H), 3,49 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,13 (d, 3H).

LC-MS (Método analítico F) R_t = 1,87 min; MS (ESIpos): m/z = 445,1 $[M+H]^{+\cdot}$

Ejemplo 142

3-[4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il]-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de ter-butilo



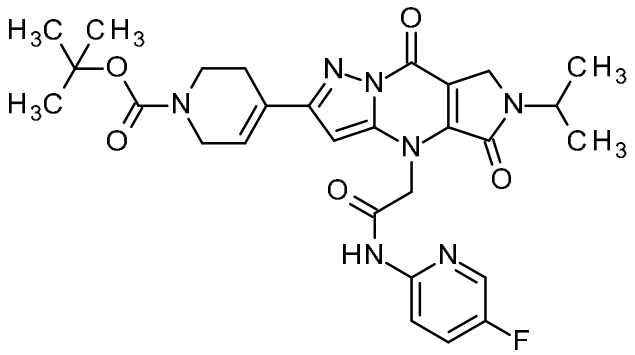
A una solución de 2-[2-bromo-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (2,0 g, 4,3 mmol) (ejemplo 75) en dioxano/agua (12 ml, v:v = 5:1) se agregó K_2CO_3 (1,17 g, 8,48 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (326 mg, 0,4 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-pirrol-1(5*H*)-carboxilato de *ter-butilo* (1,5 g, 5,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60ºC durante 40 min bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta rt, se agregó agua y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se retiró al vacío. El residuo se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo (v:v = 1: 1) para producir 1,5 g (62% de rendimiento) del producto como un sólido amarillo.

^{1}H-RNM (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 1,44 (s, 9H), 4,23-4,30 (m, 3H), 4,32-4,39 (m, 4H), 5,49 (br s, 2H), 6,48-6,50 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,99-8,01 (m, 1H), 8,37-8,38 (m, 1H), 11,14 (br s, 1H).

LC-MS (Método analítico N, 0-1,25 min 10-95% B, 1,25-1,75 min 95% B): R_t = 1,59 min; MS (ESIpos): m/z = 552 $[M+H]^+$.

Ejemplo 143

4-[4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de ter-butilo



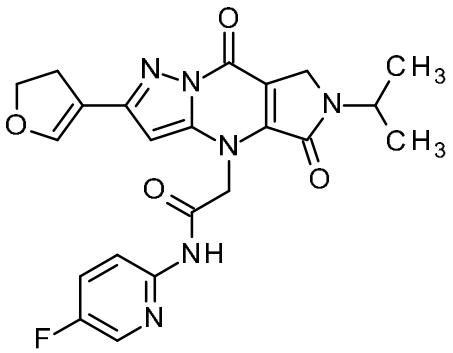
A una solución de 2-[2-bromo-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (2 g, 4,3 mmol) (ejemplo 75) de dioxano/agua (10 ml, v:v = 1:1) se agregó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *ter-butilo* (1,87 g, 6,1 mmol), K_2CO_3 (1,19 g, 8,7 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (326 mg, 0,43 mmol). La mezcla se agitó a 60ºC durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta rt, se agregó agua y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se retiró al vacío para dar 1,6 g (bruto) del producto como un sólido marrón. Se usó directamente para el paso siguiente sin purificación adicional en la hidrogenación al ejemplo 140.

^{1}H-RNM (300 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 1,31 (d, 6H), 1,48 (s, 9H), 2,65-2,66 (m, 2H), 3,62-3,63 (m, 2H), 4,08-4,09 (m, 2H), 4,42-4,49 (m, 3H), 5,57 (br s, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,52-7,59 (m, 1H), 8,04-8,09 (m, 1H), 8,21 (br, 1H)

LC-MS (Método analítico N, 0-2,1 min 10-95% B, 2,1-2,7 min 95% B): R_t = 1,60 min; MS (ESIpos): m/z = 566 $[M+H]^+$.

Ejemplo 144

2-[2-(4,5-dihidrofuran-3-il)-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



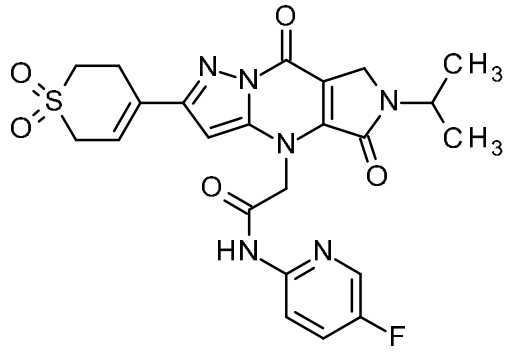
A una mezcla desgasificada de 2-[2-bromo-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (230 mg, 496 µmol) (ejemplo 75) y 2-(4,5-dihidrofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (122 mg, 621 µmol) en dioxano/agua (1:1, 2 ml) se agregó carbonato de potasio (137 mg, 0993 µmol) y cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocenopaladio(II): (36,3 mg, 49,6 µmol). La mezcla se agitó durante 1h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se trató nuevamente con 1,1'-cloruro de bis(difenilfosfin)ferrocenopaladio(II): (36,3 mg, 49,6 µmol), y se calentó durante un adicional de 2h luego se diluyó con agua (5 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material se re-sometió a las condiciones de reacción, y se calentó durante un adicional de 1h, momento en el cual la LC-MS mostró conversión completa. La reacción se procesó como se describió previamente. El material en bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptanos-acetona, 4:1 a 1:4), las fracciones puras se combinaron y se concentraron. El material se purificó de manera adicional a partir de trituración de éter dietílico, el precipitado se recolectó por filtración al vacío y se secó al vacío para producir 48 mg (21% de rendimiento) del compuesto del título como un polvo blancuzco.

1H-RNM (500 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,33 (d, 6H), 3,15 (td, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,50 - 4,71 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 8,16 (d, 2H), 9,13 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico D) Rt = 3,94 min, MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$.

Ejemplo 145

2-[2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1lambda^6-tiopiran-4-il)-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



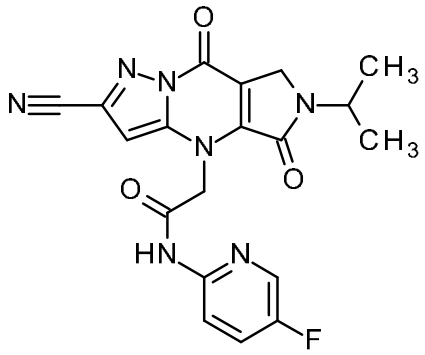
A una solución de 2-[2-bromo-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (70,0 mg, 151 µmol) (ejemplo 75) en 1,4-dioxano (1,2 ml, 14 mmol) y agua (300 µl, 17 mmol) se agregó carbonato de potasio (50,1 mg, 363 µmol), 1,1'-cloruro de bis(difenilfosfin)ferrocenopaladio(II) (11,1 mg, 15,1 µmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-1lambda6-tiopiran-1,1(2H)-diona (78,0 mg, 302 µmol). El vial se enjuagó con nitrógeno, se selló y se calentó hasta 60°C durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un filtro empaquetado con celite y el filtrado se evaporó hasta la sequedad. El residuo se disolvió con dimetil sulfóxido (2,5 ml), se filtró y se purificó con HPLC preparativa (Método F, gradiente C). Las fracciones de producto se agruparon y el acetonitrilo se evaporó bajo presión reducida. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con un filtro repelente de agua. El filtrado se evaporó hasta la sequedad. El residuo se disolvió con acetato de etilo (2 ml) y éter dietílico (15 ml) se agregó a la solución. El sólido formado se recolectó por filtración al vacío, se lavó con una pequeña cantidad de éter dietílico y se secó sobre aire para producir 59 mg (75% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método H): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 3,06-3,16 (m, 2H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,96 (br d, 2H), 4,30 (hept, 1H), 4,39 (s, 2H), 5,49 (br s, 2H), 6,43 (t, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,13 (s, 1H).

Ejemplo 146

2-[2-ciano-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida

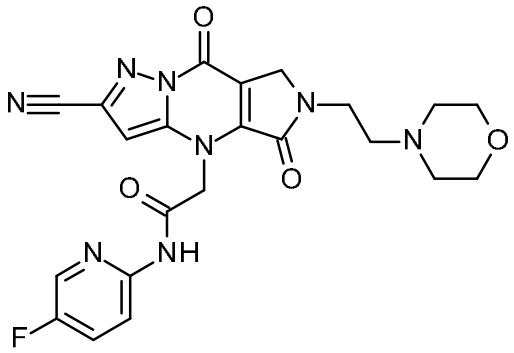


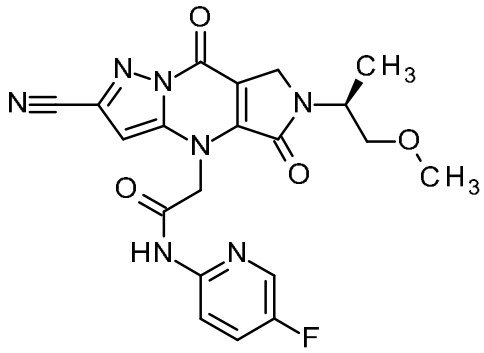
2-[2-Bromo-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (60,0 mg, 130 µmol) (ejemplo 75), $Pd_2(dba)_3$ (5,93 mg, 6,48 µmol), polvo de zinc (2,12 mg, 32,4 µmol), cianuro de zinc (16,7 mg, 142 µmol) y DPPF (7,18 mg, 13,0 µmol) se disolvieron en *N*,*N*-dimetilacetamida anhidra (1,0 ml, 11 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó por radiación en microondas a 120°C durante 16 h. Después de enfriar hasta la rt la mezcla de reacción se desactivó con agua. La solución se filtró, se concentró, se disolvió con acetonitrilo y se purificó con HPLC preparativa (Método F, gradiente C) para producir 6,3 mg (12% de rendimiento) del producto final.

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,20-1,27 (m, 6H), 4,22-4,35 (m, 1H), 4,39-4,48 (m, 2H), 5,38-5,64 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,33-8,40 (m, 1H), 11,09-11,20 (m, 1H).

LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 410 $[M+H]^+$.

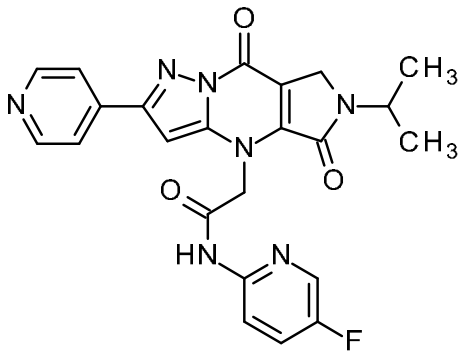
En analogía con el procedimiento descrito para el Ejemplo 146 se prepararon los siguientes ejemplos usando los bromuros apropiados como materiales de partida.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
147	 **2–{2–ciano–6–[2–(morfolin–4–il)etil]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,35 – 2,45 (m, 4H), 2,53 – 2,59 (m, 2H), 3,45 – 3,55 (m, 4H), 3,64 (t, 2H), 4,55 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,13 (s, 1H).	Ejemplo 75 18% LC-MS (Método analítico D): R_t = 2,80 min; MS (ESIpos): m/z = 481 [M+H]+.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
148	 **2–{2–ciano–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 9,07 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,41 (d, 2H), 4,63 (q, 1H), 4,58 – 4,41 (m, 2H), 3,54 (d, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,35 (d, 3H).	Intermediario 06-07 26% LC-MS (Método analítico D): R_t = 3,65 min; MS (ESIpos): m/z = 440,05 $[M+H]^+$.

Ejemplo 149

2-[5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-2-(piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



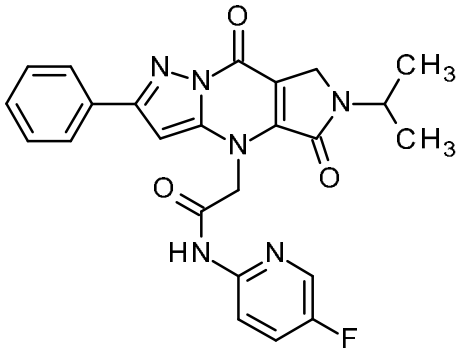
2-[2-Bromo-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (60,0 mg, 130 µmol) (ejemplo 75) y ácido piridin-4-ilborónico (22,3 mg, 181 µmol) se disolvieron en 1,4-dioxano anhidro (1,0 ml, 12 mmol). K_2CO_3 (35,8 mg, 259 µmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (9,48 mg, 13,0 µmol) y agua (100 µl) se agregaron consecutivamente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la rt y se filtró con un filtro de jeringa. El filtrado se evaporó, el residuo se disolvió en acetonitrilo/agua (7:3) y se purificó con HPLC preparativa (Método E, gradiente B) para producir 9 mg (14% de rendimiento) del compuesto del título.

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,25 (d, 6H), 4,31 (hep, 1H), 4,44 (s, 2H), 5,55 (br s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,02 (br d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,67-8,73 (m, 2H), 11,19 (s, 1H)

LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$.

Ejemplo 150

2-[5,8-dioxo-2-fenil-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



2-[2-bromo-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (75,0 mg, 162 µmol) (ejemplo 75) y ácido fenilborónico (29,6 mg, 243 µmol) se disolvieron in 1,4-dioxano (1,0 ml, 12 mmol). Se agregaron K_2CO_3 sólido (44,7 mg, 324 µmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (11,8 mg, 16,2 µmol) y agua (500 µl) consecutivamente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método F, gradiente C). Las fracciones de producto se

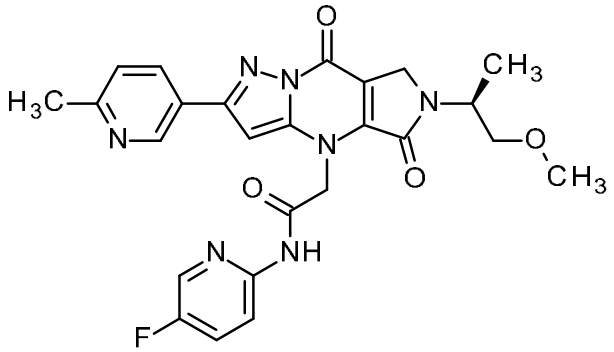
recolectaron y el acetonitrilo se retiró bajo presión reducida. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Los orgánicos se evaporaron y el residuo se cristalizó con hexano. El sólido recolectado se secó al vacío para producir 41 mg (55% de rendimiento) del compuesto del título.

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,25 (d, 6H), 4,26-4,35 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 5,54 (br s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,74 (td, 1H), 7,95-8,00 (m, 2H), 8,00-8,07 (m, 1H), 8,39 (d, 1H), 11,16 (s, 1H)

LC-MS (Método analítico H): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$.

Ejemplo 151

N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-{6-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-2-(6-metilpiridin-3-il)-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}acetamida



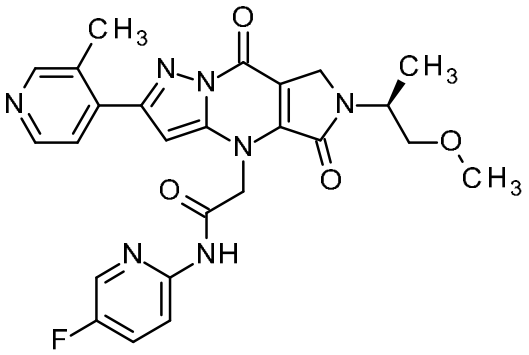
Se cargó un tubo sellado con 2-{2-bromo-6-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (100 mg, 0,20 mmol) (intermediario 06-07), ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico (97 mg, 0,71 mmol) y K_2CO_3 (140 mg, 1,01 mmol) en THF:agua (6:4 v:v; 3 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Luego se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (37 mg, 0,05 mmol) y la solución se agitó a 80°C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se retiró, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El material residual se disolvió en acetonitrilo/agua (7:3) y se purificó con HPLC preparativa (Método B) para producir 22 mg (21% de rendimiento) del compuesto del título.

^{1}H RNM (500 MHz, Metanol-d4) δ [ppm] 1,34 (d, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,55 (dd, 1H), 3,65 (dd, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,51 - 4,57 (m, 1H), 5,54 - 5,77 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,56 (ddd, 1H), 8,05 - 8,13 (m, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 9,02 (d, 1H).

LC-MS (Método analítico F) R_t = 3,14 min; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^{+.}$

Ejemplo 152

N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-{6-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-2-(3-metilpiridin-4-il)-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}acetamida



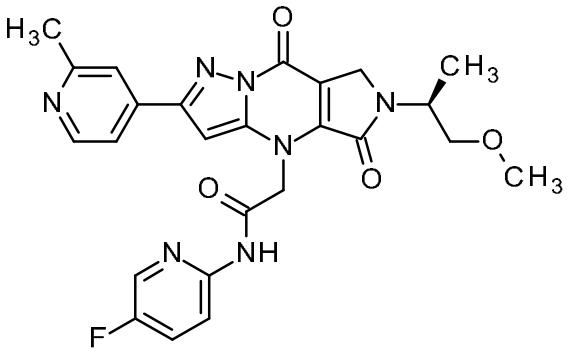
Un tubo sellado se cargó con 2-{2-bromo-6-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (100 mg, 0,20 mmol) (intermediario 06-07), ácido (3-metilpiridin-4-il)boroico (97 mg, 0,71 mmol) y K_2CO_3 (140 mg, 1,01 mmol) en tetrahidrofurano:agua (6:4 v:v; 3 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. $Pd(dppf)Cl_2$ (37 mg, 0,05 mmol) luego se agregó y la solución se agitó a 80°C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se retiró, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El material residual se disolvió en acetonitrilo/agua (7:3) y se purificó con HPLC preparativa (Método B) para producir 16,6 mg (16% de rendimiento) del compuesto del título.

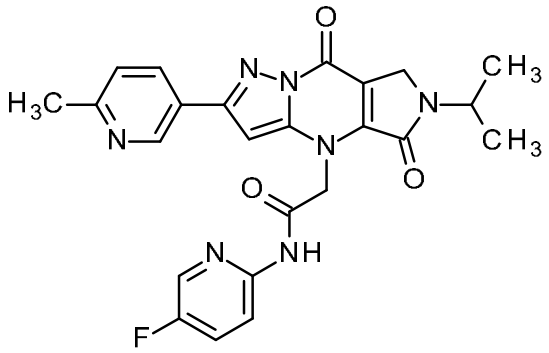
^{1}H RNM (500 MHz, Metanol-d4) δ [ppm]: 1,35 (d, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,56 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,52 - 4,59 (m, 1H), 5,58 - 5,79 (m, 2H),

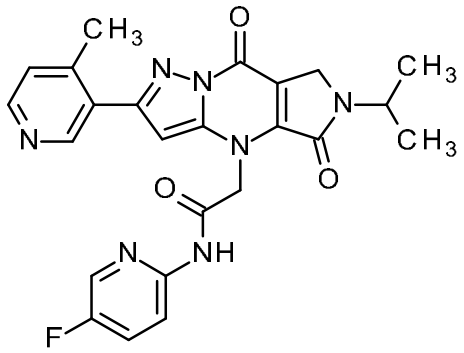
6,91 (s, 1H), 7,58 (ddd, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,04 - 8,13 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,52 (s, 1H).

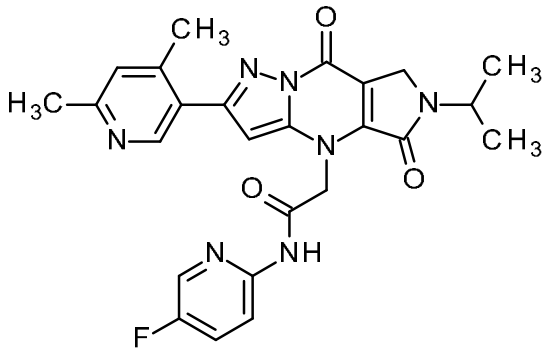
LC-MS (Método analítico F) R_t = 3,12 min; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^{+.}$

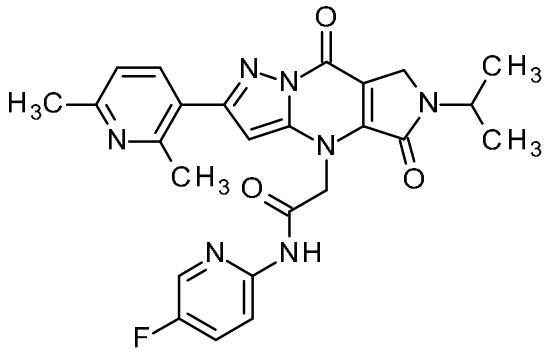
En analogía con el procedimiento descrito para el Ejemplo 152 se prepararon los siguientes ejemplos usando los bromuros apropiados y ácidos / ésteres borónicos de piridina como materiales de partida.

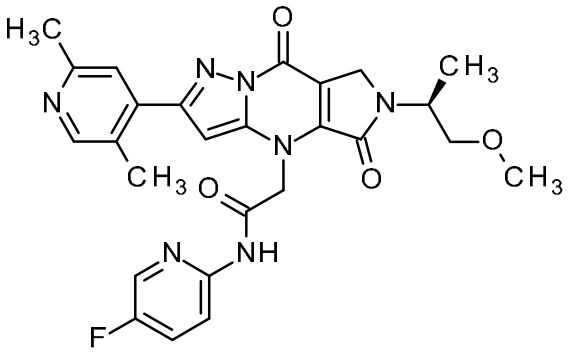
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
153	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–{6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–2–(2–metilpiridin–4–il)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (d, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,45 (dd, 1H), 3,57 (dd, 1H), 4,30 – 4,43 (m, 2H), 4,48 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,67 – 7,78 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 11,18 (s, 1H).	Intermediario 06-07 16% LC-MS (Método analítico D): R_t = 2,96 min; MS (ESIpos): m/z = 506,10 $[M+H]^+$.

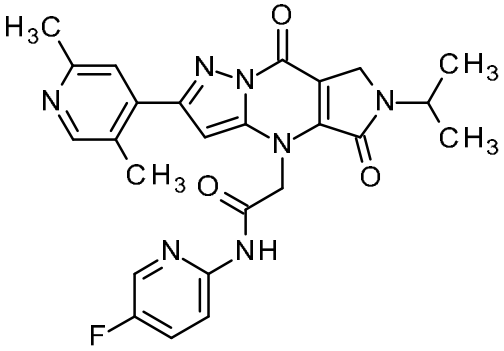
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
154	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–[2–(6–metilpiridin–3–il)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,26 (d, 6H), 2,53 (s, 3H), 4,32 (hept, 1H), 4,43 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,94 – 8,08 (m, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 11,17 (s, 1H).	Ejemplo 75 27% LC-MS (Método analítico D): R_t = 3 ,28 min; MS (ESIpos): m/z = 476,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
155	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–[2–(4–metilpiridin–3–il)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (d, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,45 (dd, 1H), 3,57 (dd, 1H), 4,30 – 4,43 (m, 2H), 4,48 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,67 – 7,78 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 11,18 (s, 1H).	Ejemplo 75 38% LC-MS (Método analítico D): R_t = 2,96 min; MS (ESIpos): m/z = 506,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
156	 **2–[2–(4,6–dimetilpiridin–3–il)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,35 (d, 6H), 2,53 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,61 (hept, 1H), 5,44 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,67 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).	Ejemplo 75 14% LC-MS (Método analítico D): R_t = 3,02 min; MS (ESIpos): m/z = 490 $[M+H]^+$

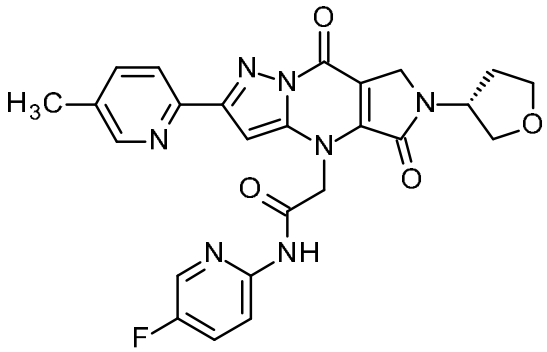
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
157	 **2–[2–(2,6–dimetilpiridin–3–il)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ 1,34 (d, 6H), 2,56 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,52 – 4,70 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,41 (ddd, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,14 (d, 2H), 9,25 (s, 1H).	Ejemplo 75 64% LC-MS (Método analítico D): R_t = 2,94 min; MS (ESIpos): m/z = m/z = 490 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
158	 **2–{2–(2,5–dimetilpiridin–4–il)–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ 1,35 (d, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,54 (d, 2H), 4,45 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,62 – 4,69 (m, 1H), 5,31 – 5,44 (m, 1H), 5,44 – 5,59 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,41 (ddd, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,06 – 8,21 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 9,35 (s, 1H).	Intermediario 06-07 64% LC-MS (Método analítico D): R_t = 1,72; MS (ESIpos): m/z = 520 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
159	 **2–[2–(2,5–dimetilpiridin–4–il)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ 1,36 (d, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 4,56 – 4,69 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,43 (ddd, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).	Ejemplo 75 18% LC-MS (Método analítico D): R_t = 3,03 min; MS (ESIpos): m/z = 490 $[M+H]^+$.

Ejemplo 160

N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-{2-(5-metilpiridin-2-il)-5,8-dioxo-6-[(3R)-oxolan-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}acetamida



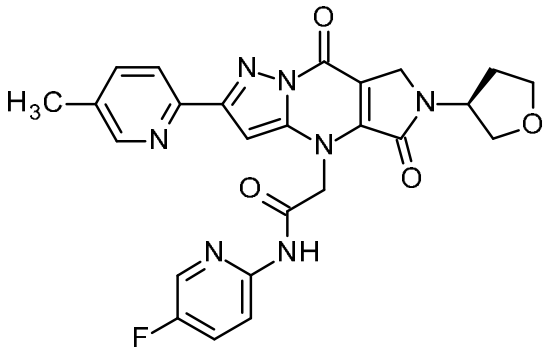
Una mezcla de 2-{2-bromo-5,8-dioxo-6-[(3R)-oxolan-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (180 mg, 366 µmol) (intermediario 06-11), 5-metil-2-(tributilestanil)piridina (224 mg, 586 µmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (29,6 mg, 25,6 µmol) y tolueno (3,5 ml) bajo nitrógeno se sometió a radiación en microondas a 120°C durante 2 horas. Después de enfriar, se agregó KF sobre celite (250 mg), y la reacción se agitó durante 1h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de celite, lavando con acetato de etilo seguido de diclocometano/metanol y se concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptanos-acetato de etilo-metanol, 3:1:0 a 0:1:0 a 0:4:1). Las fracciones que contenían producto se concentraron, y el residuo se purificó de manera adicional por trituración a partir de MeCN para producir 27,3 mg (14% de rendimiento) del compuesto del título como un polvo blanco.

^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 2,02 - 2,12 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,40 - 2,47 (m, 1H), 3,81 - 3,89 (m, 2H), 3,93 (dd, 1H), 4,10 - 4,17 (m, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H), 8,08 - 8,18 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,70 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,25 min; MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$.

Ejemplo 161

N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-{2-(5-metilpiridin-2-il)-5,8-dioxo-6-[(3S)-oxolan-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}acetamida



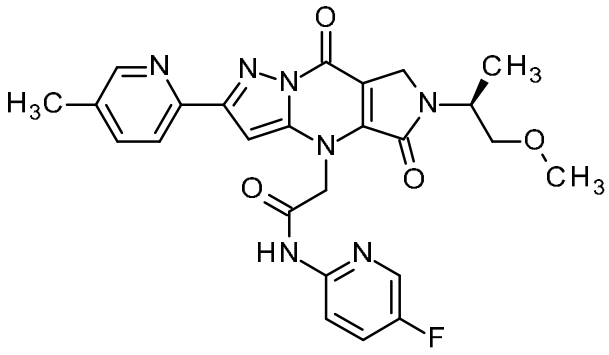
Una mezcla de 2-{2-bromo-5,8-dioxo-6-[(3S)-oxolan-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (250

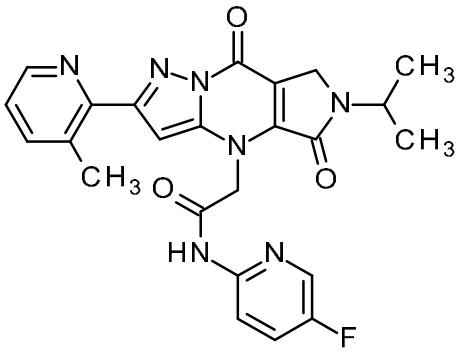
mg, 509 µmol) (intermediario 06-12), 5-metil-2-(tributilestanil)piridina (311 mg, 814 µmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (41 mg, 35,6 µmol) y tolueno (5 ml) bajo nitrógeno se calentó hasta 120°C durante 18h. La reacción se trató nuevamente con tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (41 mg, 35,6 µmol) y se sometió a radiación en microondas a 120°C durante 1 hora. Después de enfriar, se agregó KF sobre celite (250 mg), y la reacción se agitó durante 1h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de celite, lavando con acetato de etilo, seguido de metanol/diclocometano y se concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ (gel de sílice, eluyendo con heptanos-acetato de etilo-metanol, 3:1:0 a 0:1:0 a 0:4:1). Las fracciones que contenían producto se concentraron, y el residuo se purificó por trituración a partir de MeCN para producir 45,6 mg (17% de rendimiento) del compuesto del título como un polvo blancuzco.

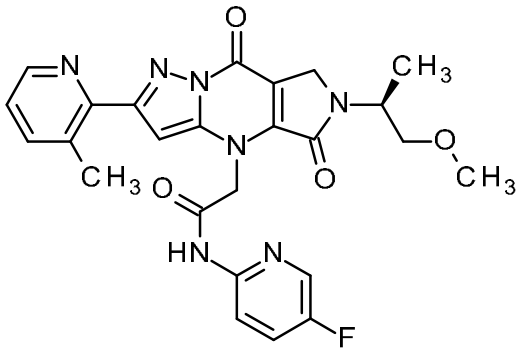
^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm] 2,02 - 2,11 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,39 - 2,48 (m, 1H), 3,82 - 3,89 (m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 4,10 - 4,18 (m, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,98 - 5,05 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,40 (ddd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 8,08 - 8,16 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,78 (s, 1H).

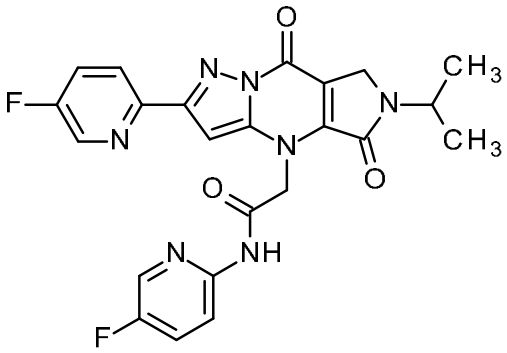
LC-MS (Método analítico F) Rt = 2,25 min, MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$.

En analogía con el procedimiento descrito para el Ejemplos 160 y 161 se prepararon los siguientes ejemplos usando los bromuros apropiados y piridil estananos como materiales de partida.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
162	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–{6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–2–(5–metilpiridin–2–il)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm] 1,20 (d, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,39 – 3,47 (m, 1H), 3,52 – 3,60 (m, 1H), 4,25 – 4,53 (m, 3H), 5,61 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,66 – 7,80 (m, 2H), 7,93 – 8,09 (m, 2H), 8,34 – 8,39 (m, 1H), 8,46 – 8,50 (m, 1H), 11,14 (s, 1H).	Intermediario 06-07 33% LC-MS (Método analítico F): R_t = 2,51 min; MS (ESIpos): m/z = 506,2 $[M+H]^+$

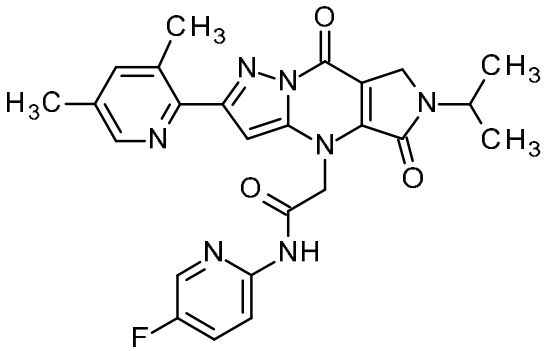
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
163	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–[2–(3–metilpiridin–2–il)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,26 (d, 6H), 2,72 (s, 3H), 4,24 – 4,37 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,35 (dd, Hz, 1H), 7,70 – 7,76 (m, 1H), 7,76 – 7,79 (m, 1H), 7,95 – 8,08 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,47 – 8,54 (m, 1H), 11,13 (s, 1H).	Ejemplo 75 14% LC-MS (Método analítico F): R_t = 2,28 min; MS (ESIpos): m/z = 476,2 [M+H]+.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
164	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–{6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–2–(3–metilpiridin–2–il)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ 1,22 (d, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,45 (dd, 1H), 3,58 (dd, 1H), 4,29 – 4,52 (m, 3H), 5,62 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,69 – 7,82 (m, 2H), 7,94 – 8,09 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,48 – 8,54 (m, 1H), 11,14 (s, 1H).	Intermediario 06-07 15% LC-MS (Método analítico F): R_t = 2,22 min; MS (ESIpos): m/z = 506,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
165	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–[2–(5–fluoropiridin–2–il)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm] 1,37 (d, 6H), 4,44 (s, 2H), 4,55 – 4,69 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,40 – 7,47 (m, 1H), 7,50 – 7,57 (m, 1H), 8,11 – 8,23 (m, 2H), 8,43 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,95 (s, 1H).	Ejemplo 75 22% LC-MS (Método analítico F): R_t = 2,84 min; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$.

Ejemplo 166

2-[2-(3,5-dimetilpiridin-2-il)-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



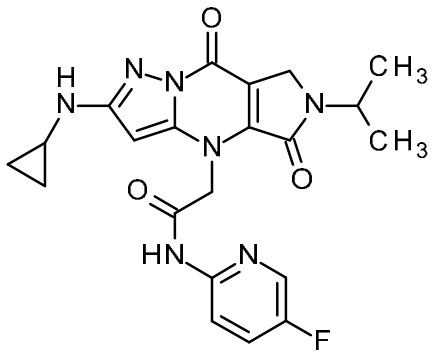
Una mezcla de 2-bromo-3,5-dimetilpiridina (64 mg, 345 µmol) y hexametilditina (72 µl, 350 µmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se desgasificó con un chorro de nitrógeno, Luego se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (12 mg, 10,8 µmol). La reacción se sometió a radiación en microondas a 110°C durante 2h. Se agregó 2-[2-Bromo-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (100 mg, 216 µmol) (ejemplo 75), y la reacción se irradió a 110°C durante un adicional de 2h. Se agregaron KF y celite (mezcla 1:1, 250 mg), y la solución se agitó durante una hora, antes de filtrar, lavando con acetato de etilo/metanol, y se concentró bajo presión reducida. La mezcla en bruto se absorbió en tolueno (3 ml), y se desgasificó con un chorro de N_2 durante 5 min. Se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (12 mg, 10,8 µmol), y la reacción se irradió a 120°C en el microondas durante 1h, la radiación luego se repitió hasta que la conversión estuvo completa. Se agregaron KF y celite (mezcla 1:1, 250 mg), y la solución se agitó durante una hora, antes de filtrar, lavándose con acetato de etilo/metanol, y se concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa, luego se purificó de manera adicional con trituración a partir de MeCN para producir 27,7 mg (26% de rendimiento) del compuesto del título como un polvo blancuzco.

^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm] 1,34 (d, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,51 - 4,64 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 2H), 8,09 - 8,17 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,91 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico F) R_t = 2,30 min; MS (ESIpos): m/z = 490 $[M+H]^+$.

Ejemplo 167

2-[2-(ciclopropilamino)-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida

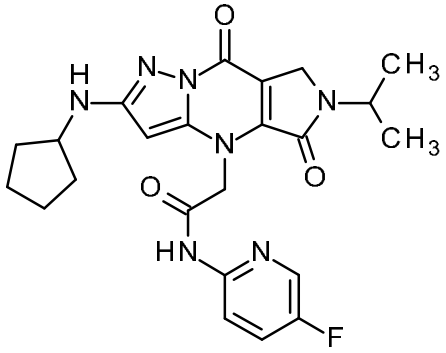


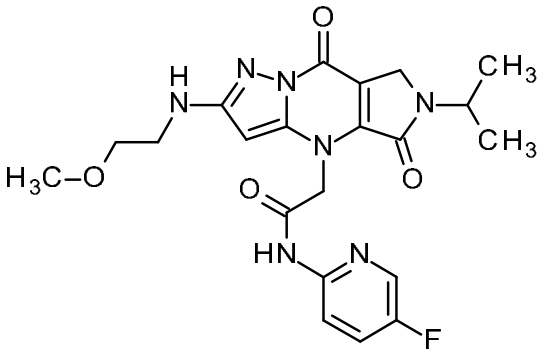
A una suspensión de 2-[2-bromo-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (200 mg, 432 µmol) (ejemplo 75), BrettPhos-G3 (39,1 mg, 43,2 µmol), tBu-BrettPhos (20,9 mg, 43,2 µmol) y LiCl (220 mg, 5,18 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (2,0 ml, 23 mmol) se agregó ciclopropanamina (60 µl, 860 µmol). La mezcla se enjuagó con nitrógeno y se agregó una solución de LiHMDS (2,2 ml, 1,0 M, 2,2 mmol) en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se calentó durante 1 h at 80°C. La mezcla se desactivó con solución acuosa 1M de HCl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre un filtro repelente de agua y se concentró. El residuo se disolvió en dimetil sulfóxido y se purificó por HPLC preparativa (Método F, gradiente C). El acetonitrilo de las fracciones que contenían producto se evaporó bajo presión reducida. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo; los orgánicos se lavaron con salmuera, se filtraron sobre un filtro repelente de agua y se concentraron. El residuo se disolvió con algunas gotas de acetato de etilo. A la solución se agregaron 50 ml de éter dietílico y el sólido formado se recolectó por filtración para producir 22 mg (11% de rendimiento) del compuesto del título.

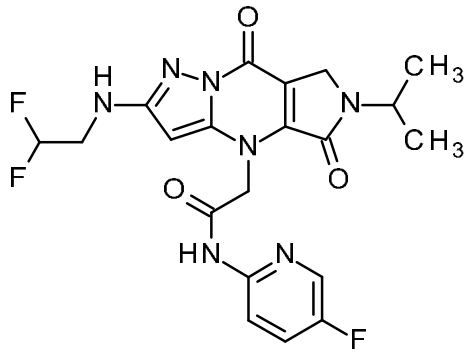
^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,36-0,43 (m, 2H), 0,60-0,66 (m, 2H), 1,22 (d, 6H), 4,23-4,30 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 5,42 (br s, 2H), 5,78 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,74 (td, 3,04 Hz, 1H), 8,00 (br s, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,09 (s, 1H)

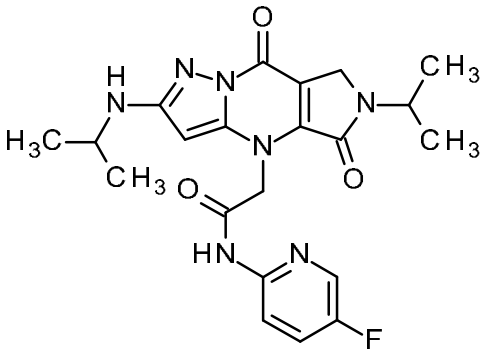
LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$.

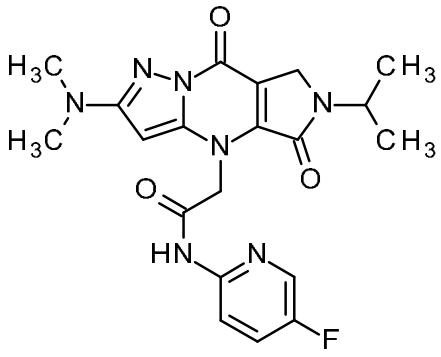
En analogía con el procedimiento descrito para el Ejemplo 167 se prepararon los siguientes ejemplos usando el bromuro apropiado y amina como materiales de partida.

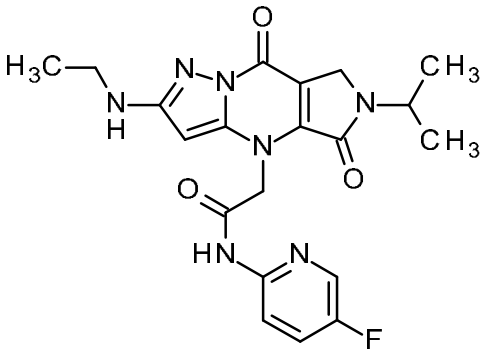
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
168	 **2–[2–(ciclopentilamino)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (600 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (d, 6H), 1,39–1,46 (m, 2H), 1,48–1,56 (m, 2H), 1,60–1,70 (m, 2H), 1,86–1,92 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 4,25–4,29 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 5,39 (br s, 2H), 5,62 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 7,75 (td, 1H), 7,95–8,08 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).	Ejemplo 75 50% LC-MS (Método analítico H): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$.

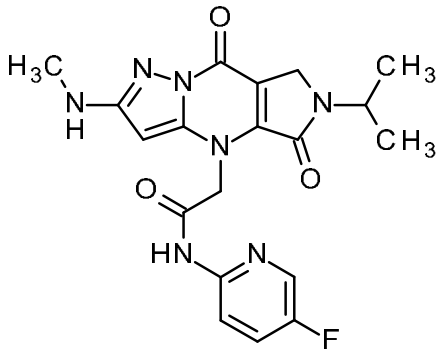
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
169	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–{2–[(2–metoxietil)amino]–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (d, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,27–3,33 (m, 2H), 3,43–3,48 (m, 2H), 4,24–4,33 (m, 3H), 5,39 (br s, 2H), 5,67 (s, 1H), 6,26 (t, 1H), 7,75 (ddd, 1H), 7,92–8,10 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,10 (br s, 1H).	Ejemplo 75 24% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 458 $[M+H]^+$.

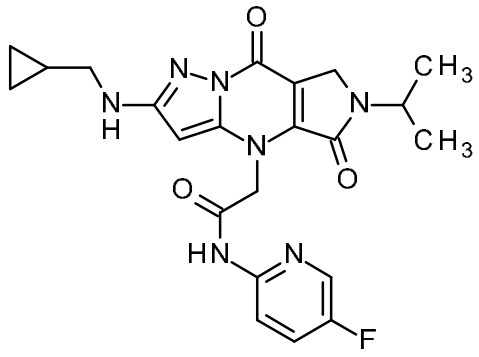
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
170	 **2–{2–[(2,2–difluoroetil)amino]–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (d, 6H), 3,52–3,64 (m, 2H), 4,23–4,30 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 5,41 (br s, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,12 (tt, 1H), 6,68 (t, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,01 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).	Ejemplo 75 13% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 464 $[M+H]^+$.

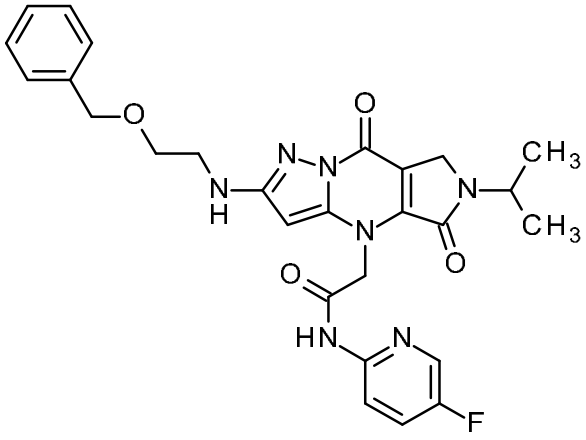
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
171	 **2–[5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–2–(propan–2–ilamino)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,14 (d, 6H), 1,22 (d, 6H), 3,65–3,74 (m, 1H), 4,23–4,29 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 5,39 (br s, 2H), 5,61 (s, 1H), 6,04 (d, 1H), 7,72–7,78 (m, 1H), 8,01 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,09 (s, 1H).	Ejemplo 75 11% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$.

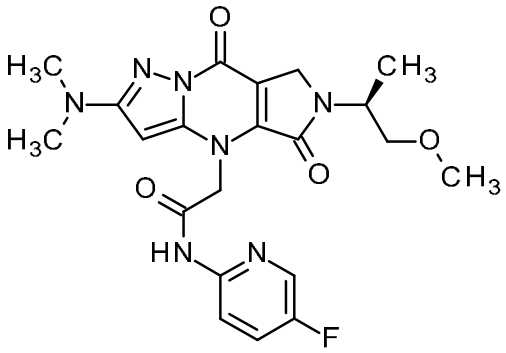
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
172	 **2–[2–(dimetilamino)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (d, 6H), 2,89 (s, 6H), 4,23–4,30 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 5,29–5,45 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 8,01 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,07 (s, 1H).	Ejemplo 75 12% LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$

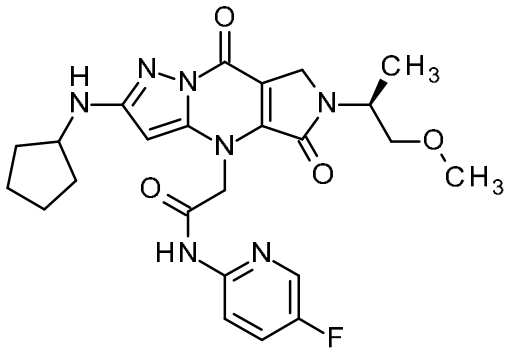
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
173	 **2–[2–(etilamino)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,13 (t, 3H), 1,22 (d, 6H), 3,10–3,21 (m, 2H), 4,22–4,28 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 5,39 (br s, 2H), 5,65 (s, 1H), 6,15 (t, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 8,01 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,09 (br s, 1H).	Ejemplo 75 28% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$

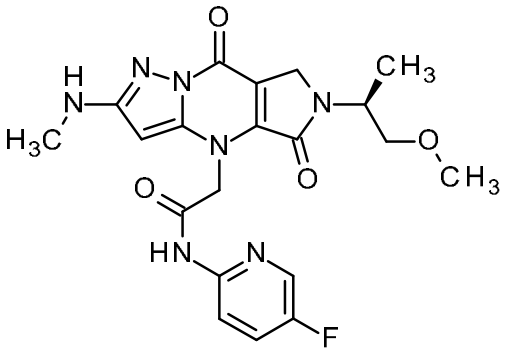
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
174	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–[2–(metilamino)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (d, 6H), 2,74 (d, 3H), 4,24–4,29 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 5,39 (br s, 2H), 5,68 (s, 1H), 6,12 (q, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 7,94–8,07 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,08 (s, 1H).	Ejemplo 75 17% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
175	 **2–{2–[(ciclopropilmetil)amino]–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm] 0,15–0,22 (m, 2H), 0,38–0,44 (m, 2H), 0,97–1,10 (m, 1H), 1,22 (d, 6H), 3,01 (t, 2H), 4,23–4,28 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 5,40 (br s, 2H), 5,67 (s, 1H), 6,28 (t, 1H), 7,68–7,80 (m, 1H), 8,01 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).	Ejemplo 75 25% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
176	 **2–[2–{[2–(benciloxi)etil]amino}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (d, 6H), 3,37 (q, 2H), 3,54–3,60 (m, 2H), 4,23–4,33 (m, 3H), 4,49 (s, 2H), 5,33–5,46 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 6,30 (t, 1H), 7,23–7,35 (m, 5H), 7,74 (td, 1H), 8,01 (br s, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).	Ejemplo 75 45% LC-MS (Método analítico H): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$

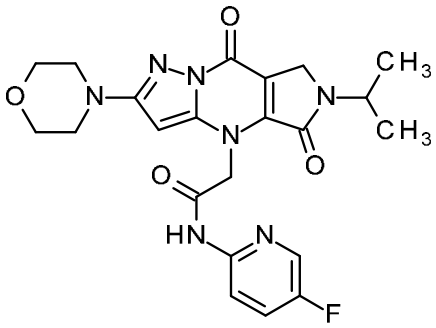
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
177	 **2–{2–(dimetilamino)–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,32 (d, 3H), 3,03 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,48 – 3,55 (m, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,55 – 4,68 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,23 – 5,41 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 7,38 – 7,45 (m, 1H), 8,10 – 8,19 (m, 2H), 9,30 (s, 1H).	Intermediario 06-07 4% LC-MS (Método analítico D): R_t = 3,59 min; MS (ESIpos): m/z = 458,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
178	 **2–{2–(ciclopentilamino)–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm] 1,32 (d, 3H), 1,42 – 1,53 (m, 2H), 1,59 – 1,65 (m, 2H), 1,67 – 1,78 (m, 2H), 1,98 – 2,08 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,49 – 3,55 (m, 2H), 3,92 – 4,03 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,57 – 4,67 (m, 1H), 5,10 – 5,21 (m, 1H), 5,23 – 5,42 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 8,14 (d, 2H), 9,25 (s, 1H).	Intermediario 06-07 65% LC-MS (Método analítico D): R_t = 3,72 min; MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
179	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–{6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–2–(metilamino)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ 1,18 (d, 3H), 2,75 (d, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,42 (dd, 1H), 3,53 (dd, 1H), 4,19 – 4,41 (m, 3H), 5,39 (s, 2H), 5,67 (s, 1H), 6,11 (q, 1H), 7,65 – 7,81 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,07 (s, 1H).	Intermediario 06-07 7% LC-MS (Método analítico F): R_t = 2,02 min; MS (ESIpos): m/z = 444,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 180

N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[2-(morfolin-4-il)-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]acetamida



A una suspensión de 2-[2-bromo-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-

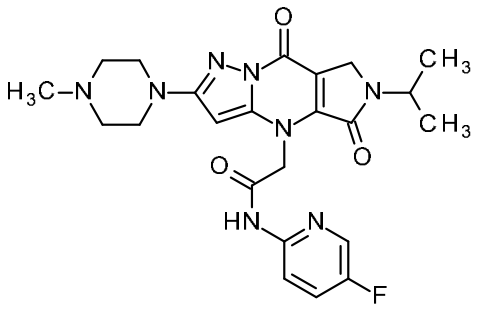
pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (50,0 mg, 108 µmol) (ejemplo 75), cloro(2-diciclohexilfosfin-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (8,38 mg, 10,8 µmol), 2-diciclohexilfosfin-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo (5,04 mg, 10,8 µmol) y bis(trimetilsilil)amida de litio (540 µl, 1,0 M, 540 µmol) en 1,4-dioxano anhidro (750 µl, 8,8 mmol), se agregaron cloruro de litio (54,9 mg, 1,30 mmol) y morfolina (19 µl, 220 µmol). La mezcla se enjuagó con nitrógeno y se calentó durante 90 min a 90°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se agregó una solución acuosa 1M de cloruro de hidrógeno. La solución se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con un filtro repelente de agua y se concentraron. El material residual se disolvió en dimetil sulfóxido (2 ml) y se purificó con HPLC preparativa (Método D) para producir 2,0 mg (3% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método J): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,22 (d, 6H), 3,21-3,27 (m, 4H), 3,66-3,72 (m, 4H), 4,22-4,31 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 5,29-5,52 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 7,70-7,78 (m, 1H), 7,94-8,08 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,09 (br s, 1H).

Ejemplo 181

N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]acetamida



A una suspensión de 2-[2-bromo-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (50,0 mg, 108 µmol) (ejemplo 75), cloro(2-diciclohexilfosfin-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (8,38 mg, 10,8 µmol), 2-

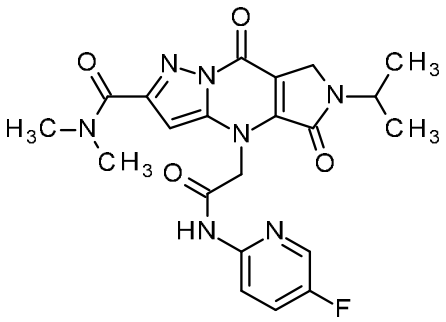
diciclohexilfosfin-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo (5,04 mg, 10,8 µmol) y bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M in THF) (540 µl, 540 µmol) en dioxano anhidro se agregó cloruro de litio (54,9 mg, 1,30 mmol) y 1-metilpiperazina (24 µl, 220 µmol). La mezcla se enjuagó con nitrógeno y se calentó durante 16 h a 120°C. La mezcla se desactivó con solución acuosa 1M de cloruro de hidrógeno y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se alcalinizó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con un filtro repelente de agua y se concentraron bajo presión reducida. El material residual se disolvió en dimetil sulfóxido (2 ml) y se purificó con HPLC preparativa (Método D) para producir 3,9 mg (7% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método J): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,22 (d, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,39 (br t, 4H), 3,23-3,31 (m, 4H), 4,23-4,31 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 5,37 (br s, 2H), 6,19 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,94-8,10 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,08 (s, 1H).

Ejemplo 182

4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-N,N-dimetil-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida



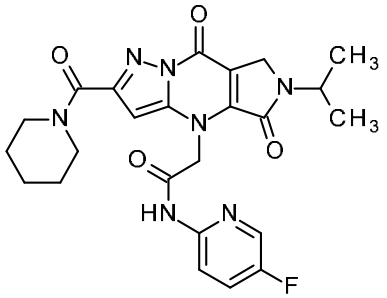
A una solución enfriada con hielo de N-metilmetanamina clorhidrato (1:1) (53,6 mg, 657 µmol) en tolueno anhidro (2,0 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se agregó una solución de trimetilaluminio (2 M en tolueno, 330 µl, 660 µmol) gota a gota durante un período de 5 min. La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C y un adicional de 2 h a rt. Después de este tiempo 4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-

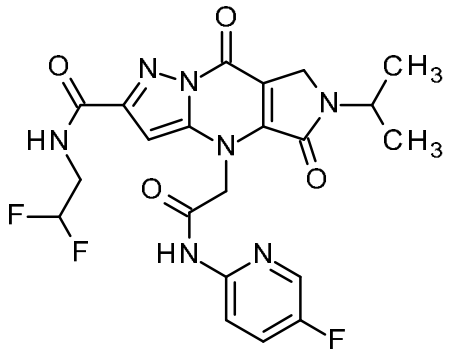
carboxilato de etilo (100 mg, 219 µmol) (ejemplo 70) se agregó en una porción a la solución preparada de amina y aluminio. La mezcla se agitó durante 16 h a 50°C. La reacción se desactivó con agua y el solvente se evaporó. El residuo se purificó con HPLC preparativa (Método F, gradiente C) para producir 35 mg (33% de rendimiento) del compuesto del título.

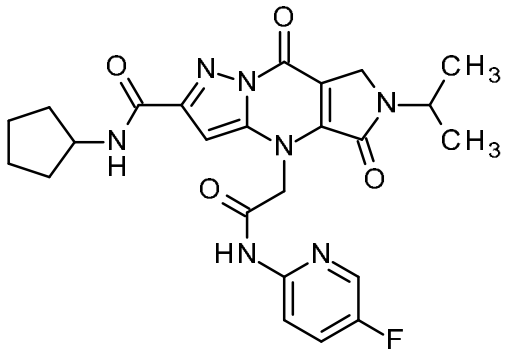
^{1}H RNM (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 3,01 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 4,31 (hep, 1H), 4,42 (s, 2H), 5,55 (br s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,12 (br s, 1H)

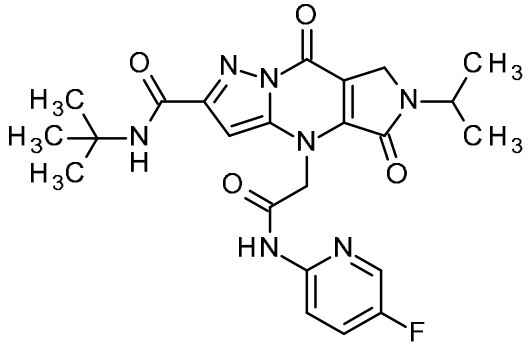
LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$.

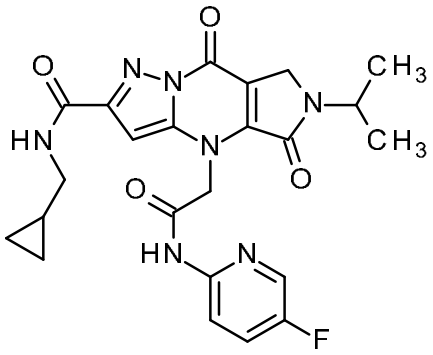
En analogía con el procedimiento descrito para el Ejemplo 182, los siguientes análogos se prepararon a partir del bloque de construcción éster apropiado y materiales de partida amina.

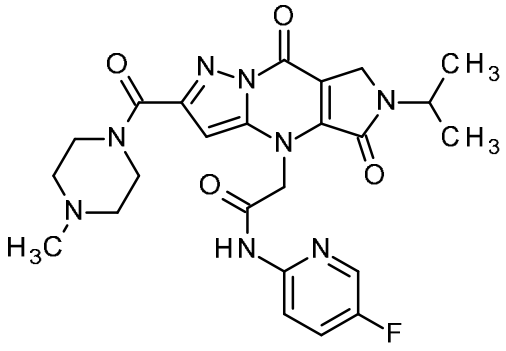
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
183	 **2–[5,8–dioxo–2–(piperidin–1–ilcarbonil)–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm] 1,24 (d, 6H), 1,33 (t, 2H), 1,45–1,59 (m, 2H), 1,63 (br d, 1H), 3,56–3,66 (m, 1H), 3,66–3,74 (m, 1H), 4,27–4,39 (m, 2H), 4,43 (d, 2H), 5,56 (br d, 2H), 6,86 + 7,18 (s, 1H), 7,69–7,79 (m, 1H), 7,99 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,11 (br s, 1H).	Ejemplo 70 22% LC-MS (Método analítico H): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$

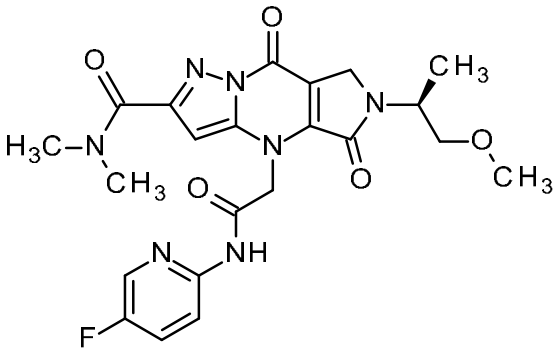
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
184	 **N–(2,2–difluoroetil)–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 3,56–3,73 (m, 2H), 4,25–4,37 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 5,59 (br s, 2H), 6,13 (tt, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,73 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,98 (t, 1H), 11,12 (br s, 1H).	Ejemplo 70 7% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,95 min; MS (ESIneg): m/z = 490 $[M-H]^-$

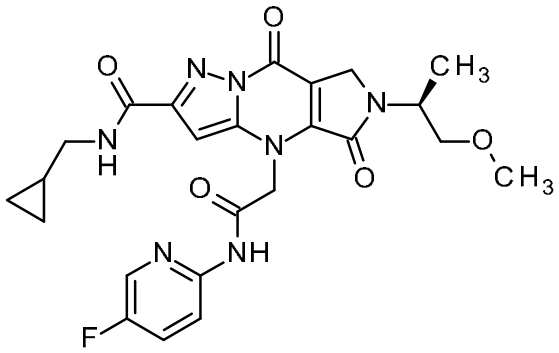
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
185	 **N–ciclopentil–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 1,47–1,71 (m, 6H), 1,78–1,91 (m, 2H), 4,20–4,27 (m, 1H), 4,31 (quin, 1H), 4,43 (s, 2H), 5,58 (br s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 11,13 (s, 1H).	Ejemplo 70 8% LC-MS (Método analítico G): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$.

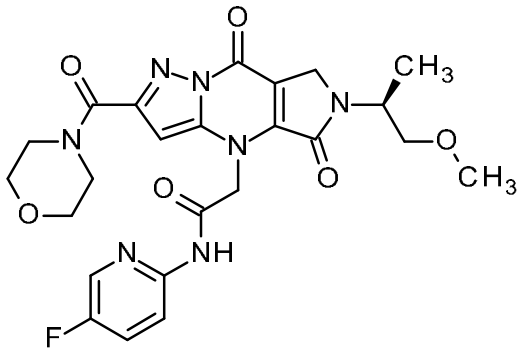
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
186	 **N–ter–butil–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ 1,24 (d, 6H), 1,40 (s, 9H), 4,31 (hep, 1H), 4,43 (s, 2H), 5,58 (br s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,70–7,78 (m, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,13 (br s, 1H).	Ejemplo 70 5% LC-MS (Método analítico H): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

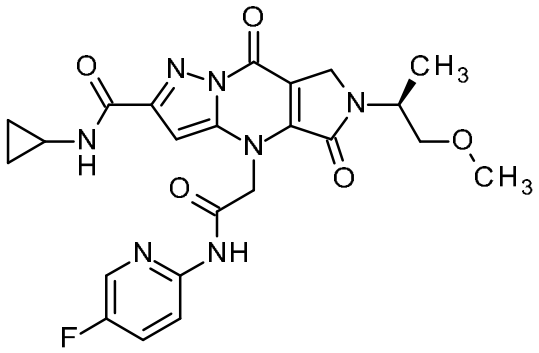
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
187	 **N–(ciclopropilmetil)–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,24 (br d, 2H), 0,41 (br d, 2H), 1,05 (br s, 1H), 1,24 (br d, 6H), 3,12 (br t, 2H), 4,24–4,37 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 5,59 (br s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,69 (br t, 1H), 11,13 (br s, 1H).	Ejemplo 70 35% LC-MS (Método analítico J): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

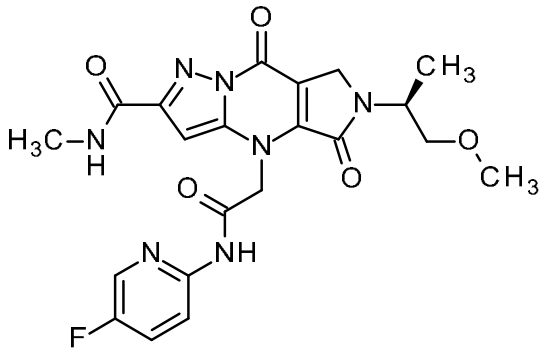
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
188	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–{2–[(4–metilpiperazin–1–il)carbonil]–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 2,26 (br s, 3H), 2,37–2,45 (m, 3H), 3,50–3,76 (m, 3H), 3,76–3,99 (m, 2H), 4,25–4,35 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 5,55 (br s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,69–7,77 (m, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,12 (s, 1H).	Ejemplo 70 26% LC-MS (Método analítico J): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$

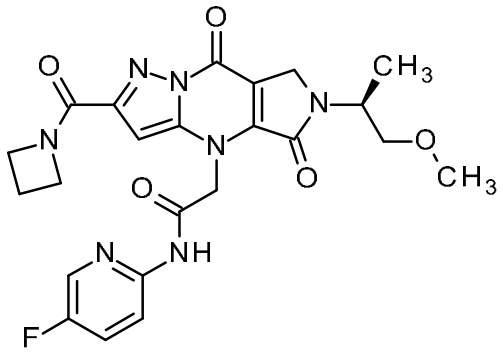
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
189	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–N,N–dimetil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,34 (d, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,53 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,57 – 4,67 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,40 (ddd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 9,08 (s, 1H).	Intermediario 06-05 35% LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,50 min, MS (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$.

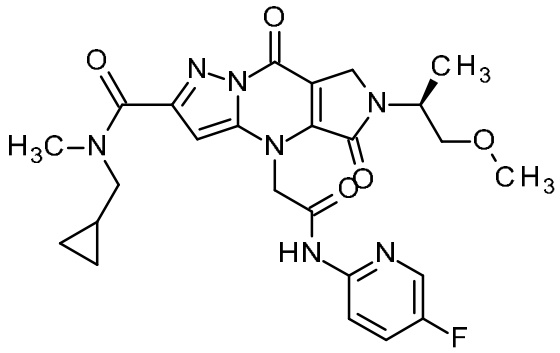
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
190	 **N–(ciclopropilmetil)–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 0,24 – 0,32 (m, 2H), 0,50 – 0,59 (m, 2H), 0,99 – 1,11 (m, 1H), 1,34 (d, 3H), 3,31 – 3,35 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,54 (d, 2H), 4,44 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,62 (q, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,39 (ddd, 1H), 7,47 (t, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 9,13 (s, 1H).	Intermediario 06-05 36% LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,79 min, MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$.

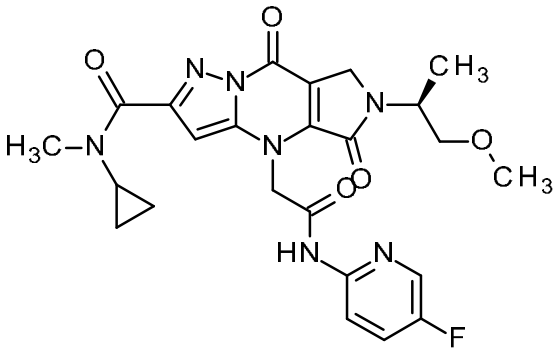
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
191	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–{6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–2–(morfolin–4–ilcarbonil)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,34 (d, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,54 (d, 2H), 3,71 – 3,76 (m, 2H), 3,77 – 3,81 (m, 2H), 3,82 – 3,87 (m, 2H), 4,13 – 4,18 (m, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,59 – 4,66 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,40 (ddd, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 9,13 (s, 1H).	Intermediario 06-05 38% LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,45 min, MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$.

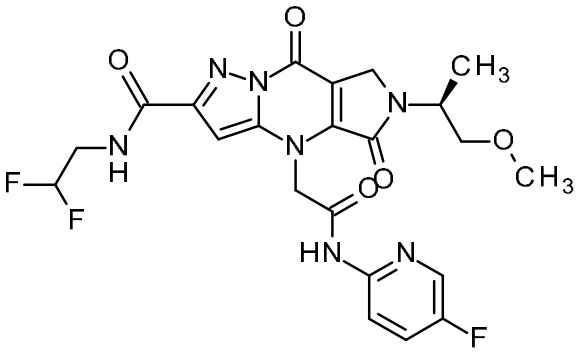
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
192	 **N–ciclopropil–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 0,65 – 0,72 (m, 2H), 0,83 – 0,88 (m, 2H), 1,34 (d, 3H), 2,91 – 3,01 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,53 (d, 2H), 4,43 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,57 – 4,66 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,37 – 7,46 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 9,18 (s, 1H).	Intermediario 06-05 11% LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,60 min, MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$.

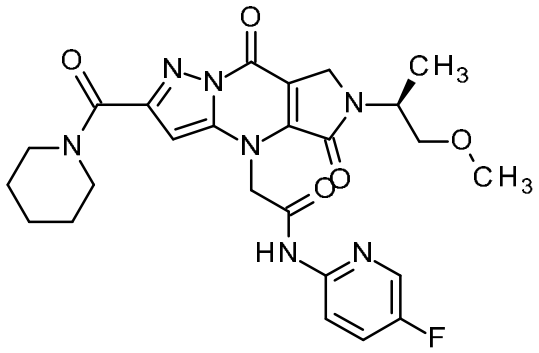
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
193	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–N–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,34 (d, 3H), 3,01 (d, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,53 (d, 2H), 4,44 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,57 – 4,67 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,34 – 7,44 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 9,13 (s, 1H).	Intermediario 06-05 36% LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,46 min, MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$.

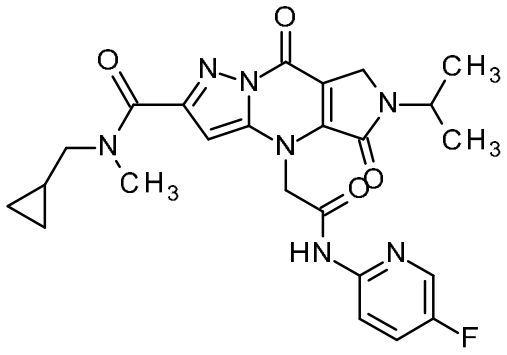
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
194	 **2–{2–(azetidin–1–ilcarbonil)–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,34 (d, 3H), 2,39 (quin, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,51 – 3,55 (m, 2H), 4,24 – 4,33 (m, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,56 – 4,66 (m, 1H), 4,75 – 4,82 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,38 (ddd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 9,40 (s, 1H).	Intermediario 06-05 32% LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,59 min, MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$.

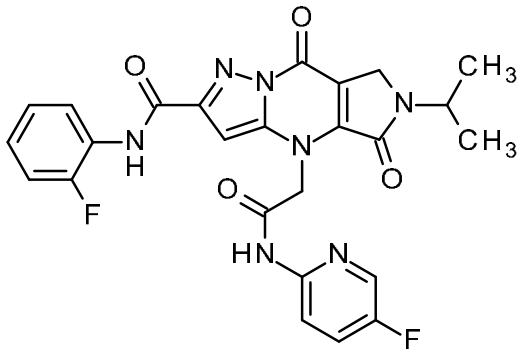
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
195	 **N–(ciclopropilmetil)–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–N–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 0,13 – 0,61 (m, 4H), 0,98 – 1,16 (m, 1H), 1,34 (d, 3H), 3,11 – 3,45 (m, 6H), 3,45 – 3,72 (m, 4H), 4,37 – 4,45 (m, 1H), 4,45 – 4,54 (m, 1H), 4,57 – 4,67 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 6,68 – 6,80 (m, 1H), 7,36 – 7,44 (m, 1H), 8,11 (d, 2H), 9,17 (s, 1H).	Intermediario 06-05 13% LC-MS (Método analítico F): R_t = 2,59 min; MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$

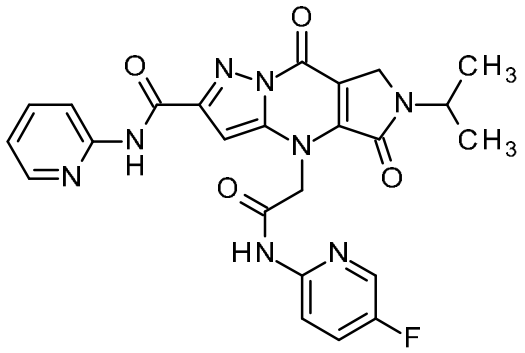
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
196	 **N–ciclopropil–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–N–metil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 0,44 – 0,97 (m, 4H), 1,34 (d, 7,0, 3H), 2,86 – 3,21 (m, 3H), 3,25 – 3,30 (m, 1H), 3,30 – 3,36 (m, 3H), 3,53 (d, 2H), 4,43 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,56 – 4,67 (m, 1H), 5,23 – 5,45 (m, 1H), 5,47 – 5,65 (m, 1H), 6,63 – 6,84 (m, 1H), 7,35 – 7,45 (m, 1H), 8,04 – 8,19 (m, 2H), 9,11 – 9,35 (m, 1H).	Intermediario 06-05 16% LC-MS (Método analítico F): R_t = 2,32 min; MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$.

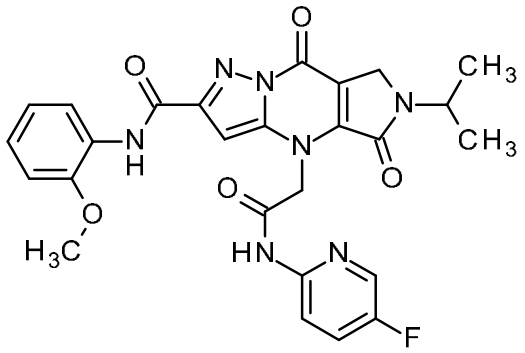
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
197	 **N–(2,2–difluoroetil)–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,34 (d, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,54 (d, 2H), 3,77 – 3,89 (m, 2H), 4,45 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,62 (q, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,79 – 6,08 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,38 – 7,45 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,88 (s, 1H).	Intermediario 06-05 25% LC-MS (Método analítico F): R_t = 2,41 min; MS (ESIpos): m/z = 522 $[M+H]^+$.

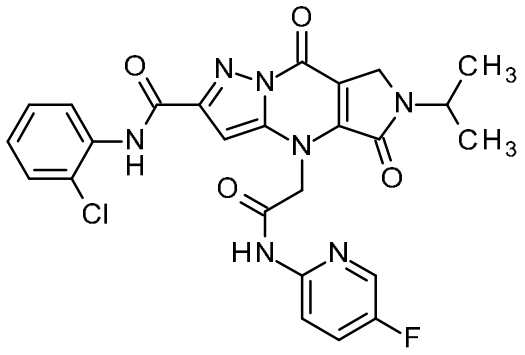
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
198	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–{6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–2–(piperidin–1–carbonil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 1,34 (d, 3H), 1,58 – 1,64 (m, 2H), 1,64 – 1,74 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,53 (d, 2H), 3,72 – 3,78 (m, 2H), 3,85 – 3,94 (m, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,58 – 4,69 (m, 1H), 5,30 – 5,43 (m, 1H), 5,49 – 5,62 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,40 (ddd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 9,20 (s, 1H).	Intermediario 06-05 30% LC-MS (Método analítico F): R_t = 2,53 min; MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$.

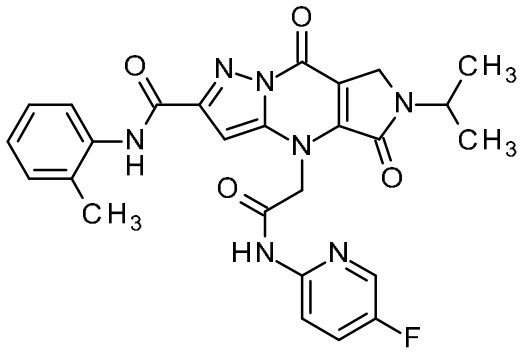
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
199	 **N–(ciclopropilmetil)–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–N–metil–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (250 MHz, Cloroformo–d) δ [ppm]: 0,11 – 0,25 (m, 1H), 0,27 – 0,38 (m, 1H), 0,46 – 0,61 (m, 2H), 0,97 – 1,16 (m, 1H), 1,32 (d, 6H), 3,17 – 3,45 (m, 3H), 3,45 – 3,70 (m, 2H), 4,32 – 4,41 (m, 2H), 4,51 – 4,66 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,33 – 7,47 (m, 1H), 8,01 – 8,18 (m, 2H), 9,40 (s, 1H).	Ejemplo 70 26% LC-MS (Método analítico F): R_t = 3,62 min; MS (ESIpos): m/z = 496,1 $[M+H]^+$.

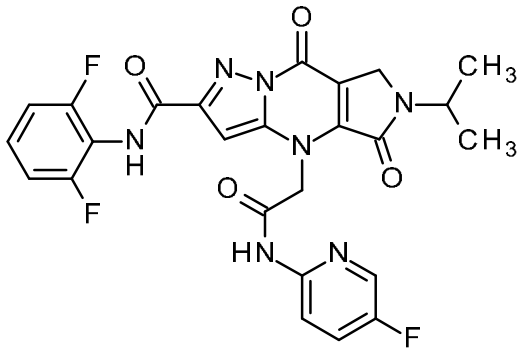
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
200	 **N–(2–fluorofenil)–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,25 (d, 6H), 4,32 (quin, 1H), 4,46 (s, 2H), 5,62 (br s, 2H), 7,14–7,19 (m, 1H), 7,20–7,35 (m, 3H), 7,69–7,78 (m, 2H), 7,96–8,06 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,19 (s, 1H), 11,14 (br s, 1H).	Ejemplo 70 11% LC-MS (Método analítico H): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 522 $[M+H]^+$.

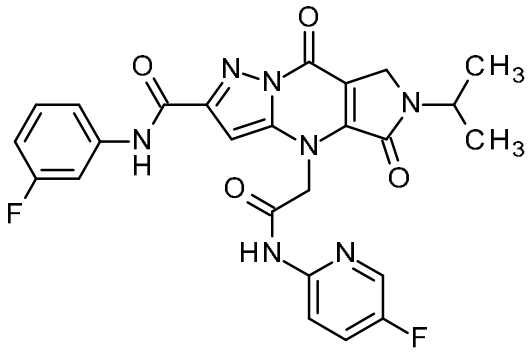
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
201	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–N–(piridin–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,25 (d, 6H), 4,32 (hep, 1H), 4,46 (s, 2H), 5,61 (br s, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,84–7,94 (m, 1H), 8,01 (br d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,36–8,43 (m, 2H), 9,96 (s, 1H), 11,15 (s, 1H).	Ejemplo 70 30% LC-MS (Método H): Rt = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$

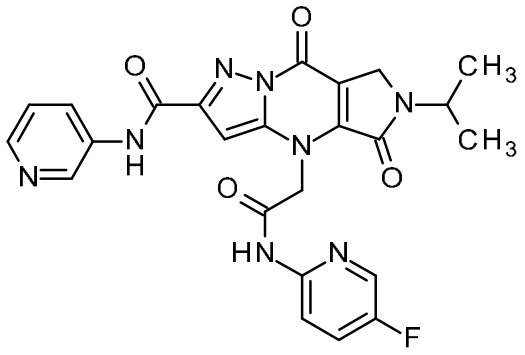
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
202	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–N–(2–metoxifenil)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,25 (br d, 6H), 3,94 (s, 3H), 4,28–4,36 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 5,62 (br s, 2H), 6,96–7,03 (m, 1H), 7,15 (br d, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,50 (s, 1H), 11,14 (br s, 1H).	Ejemplo 70 4% LC-MS (Método H): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$

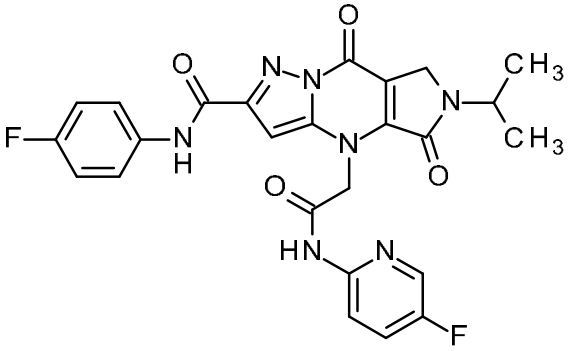
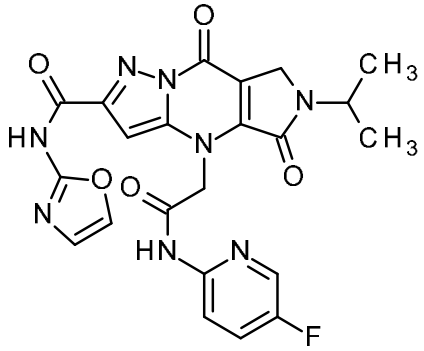
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
203	 **N–(2–clorofenil)–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,25 (d, 6H), 4,27–4,37 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 5,62 (br s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,24–7,30 (m, 1H), 7,37–7,45 (m, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,97–8,05 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,07 (s, 1H), 11,14 (s, 1H).	Ejemplo 70 44% LC-MS (Método H): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 538 $[M+H]^+$

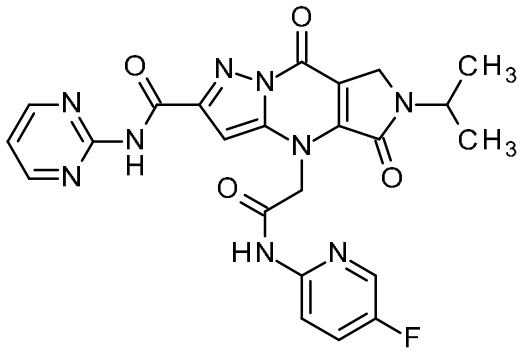
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
204	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–N–(2–metilfenil)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,26 (d, 6H), 2,25 (s, 3H), 4,32 (hep, 1H), 4,46 (s, 2H), 5,62 (br s, 2H), 7,12–7,15 (m, 1H), 7,15–7,24 (m, 2H), 7,25–7,30 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,01 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,07 (s, 1H), 11,14 (s, 1H).	Ejemplo 70 16% LC-MS (Método H): R_t = 1,12 min; MS (ESIneg): m/z = 516 $[M-H]^-$

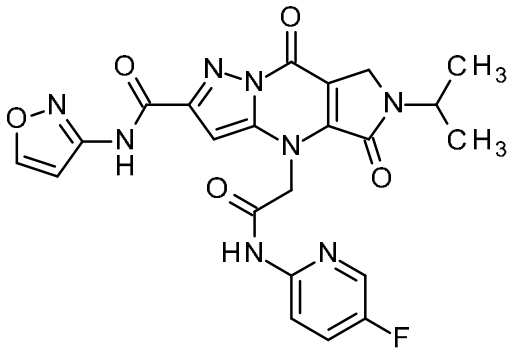
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
205	 **N–(2,6–difluorofenil)–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,25 (d, 6H), 4,32 (hep, 1H), 4,47 (s, 2H), 5,62 (br s, 2H), 7,15–7,23 (m, 3H), 7,36–7,47 (m, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,01 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,43 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).	Ejemplo 70 37% LC-MS (Método H): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$

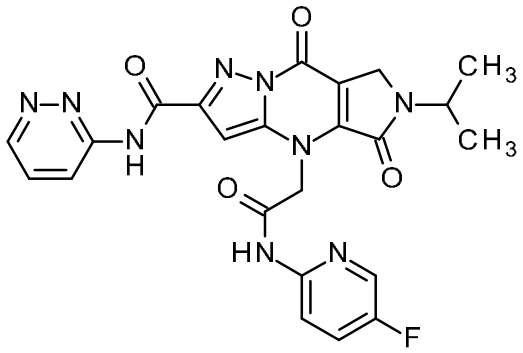
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
206	 **N–(3–fluorofenil)–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,25 (d, 6H), 4,32 (hep, 1H), 4,46 (s, 2H), 5,62 (br s, 2H), 6,95 (td, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,35–7,42 (m, 1H), 7,68–7,82 (m, 3H), 8,01 (br d, 1H), 8,39 (d, 1H), 10,76 (s, 1H), 11,15 (s, 1H).	Ejemplo 70 34% LC-MS (Método H): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 522 $[M+H]^+$

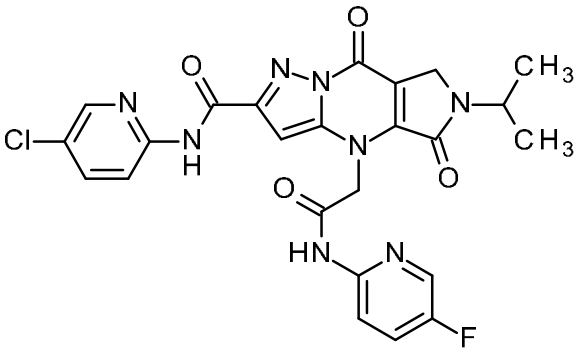
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
207	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–N–(piridin–3–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,25 (d, 6H), 4,27–4,39 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 5,62 (br s, 2H), 7,16–7,20 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,71–7,79 (m, 1H), 8,01 (br d, 1H), 8,24 (ddd, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,36–8,43 (m, 1H), 9,01 (d, 1H), 10,81 (s, 1H), 11,15 (s, 1H).	Ejemplo 70 14% LC-MS (Método H): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$

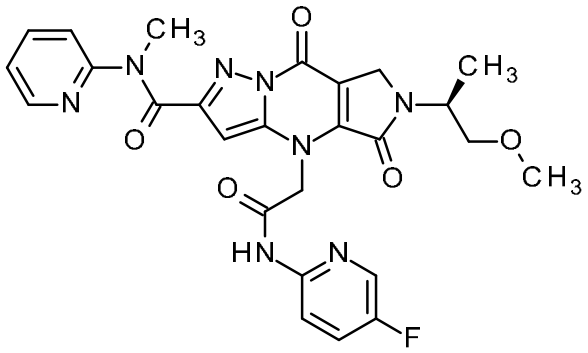
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
208	 **N–(4–fluorofenil)–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,25 (d, 6H), 4,32 (hep, 1H), 4,45 (s, 2H), 5,61 (br s, 2H), 7,14–7,17 (m, 1H), 7,20 (t, 2H), 7,74 (td, 1H), 7,83–7,89 (m, 2H), 8,01 (br d, 1H), 8,39 (d, J=3,04 Hz, 1H), 10,62 (s, 1H), 11,14 (s, 1H).	Ejemplo 70 13% LC-MS (Método H): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 522 $[M+H]^+$
209	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–N–(1,3–oxazol–2–il)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida**	Ejemplo 70 2% LC-MS (Método H): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

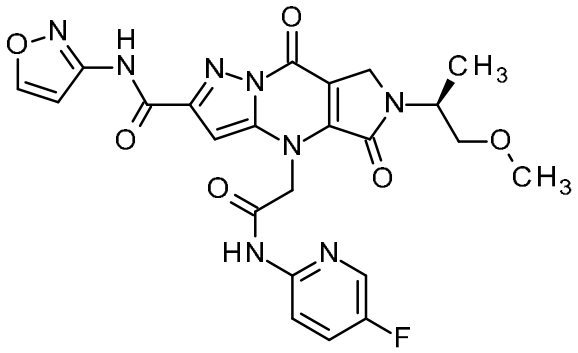
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
210	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–N–(pirimidin–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,25 (d, 6H), 4,21–4,42 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 5,61 (br s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,01 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,75 (d, 2H), 10,31 (br s, 1H), 11,06–11,21 (m, 1H).	Ejemplo 70 22% LC-MS (Método H): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$

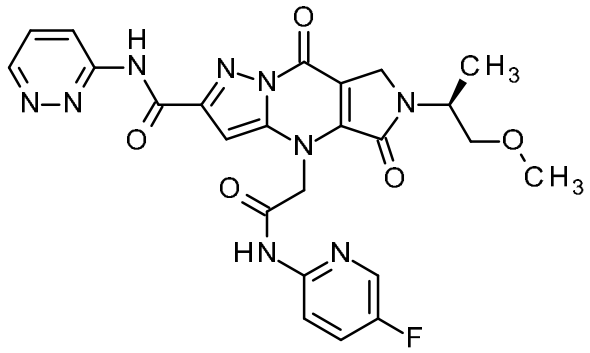
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
211	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–N–(1,2–oxazol–3–il)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,25 (d, 6H), 4,26–4,33 (m, 1H), 4,42–4,47 (m, 2H), 5,60 (br s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,71–7,77 (m, 1H), 8,00 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 11,15 (s, 1H), 11,44 (s, 1H).	Ejemplo 70 10% LC-MS (Método H): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

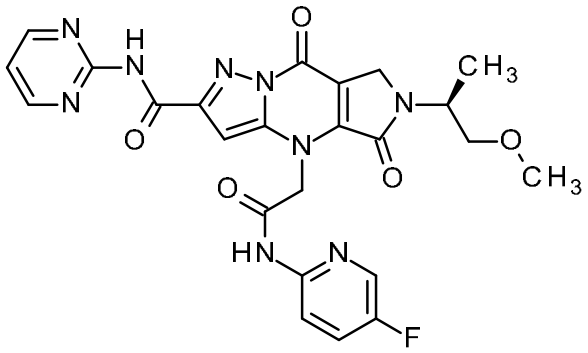
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
212	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–N–(piridazin–3–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,26 (d, 6H), 4,32 (hep, 1H), 4,47 (s, 2H), 5,62 (br s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,71–7,76 (m, 1H), 7,76–7,81 (m, 1H), 8,02 (br d, 1H), 8,36–8,40 (m, 2H), 9,06 (dd, 1H), 10,73 (br s, 1H), 11,16 (br s, 1H).	Ejemplo 70 3% LC-MS (Método H): Rt = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$

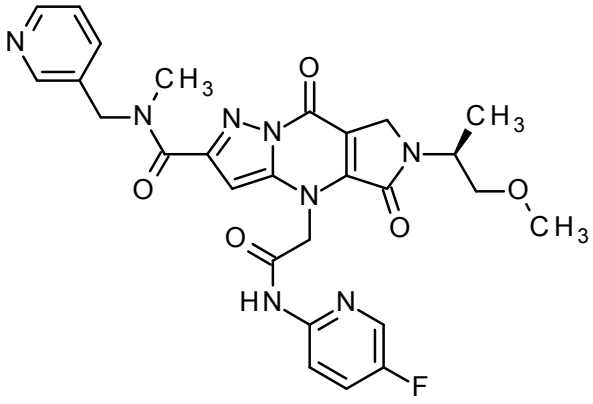
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
213	 **N–(5–cloropiridin–2–il)–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,25 (d, 6H), 4,32 (hep, 1H), 4,46 (s, 2H), 5,61 (br s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 10,27 (s, 1H), 11,15 (s, 1H).	Ejemplo 70 1% LC-MS (Método H): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$

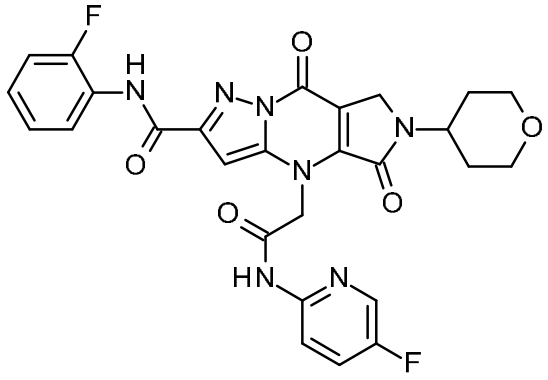
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
214	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–N–metil–5,8–dioxo–N–(piridin–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,18 (d, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,41 (dd, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,53 (dd, 1H), 4,24–4,45 (m, 3H), 5,48 (br s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,12 (ddd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,67–7,80 (m, 2H), 8,00 (br d, 1H), 8,27–8,30 (m, 1H), 8,39 (d, 1H), 11,07 (s, 1H).	Intermediario 06-05 20% LC-MS (Método H): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 549 $[M+H]^+$

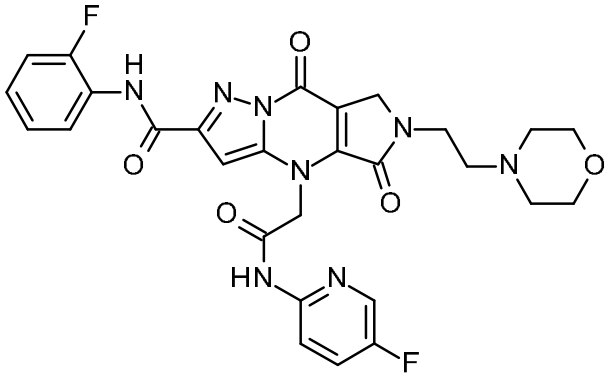
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
215	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–N–(1,2–oxazol–3–il)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,21 (d, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,44 (dd, 1H), 3,57 (dd, 1H), 4,28–4,44 (m, 2H), 4,46–4,53 (m, 1H), 5,60 (br s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,95–8,07 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 10,87–11,36 (m, 1H).	Intermediario 06-05 17% LC-MS (Método H): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

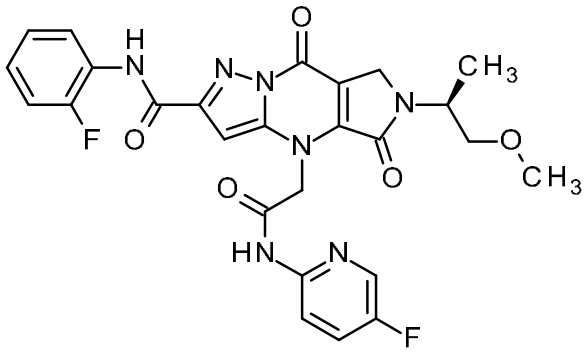
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
216	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–N–(piridazin–3–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (d, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,45 (dd, 1H), 3,57 (dd, 1H), 4,35–4,45 (m, 2H), 4,47–4,54 (m, 1H), 5,62 (br s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,69–7,83 (m, 2H), 8,02 (br d, 1H), 8,32–8,41 (m, 2H), 9,06 (dd, 1H), 10,44–10,94 (m, 1H), 11,16 (br s, 1H).	Intermediario 06-05 3% LC-MS (Método H): Rt = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 536 $[M+H]^+$

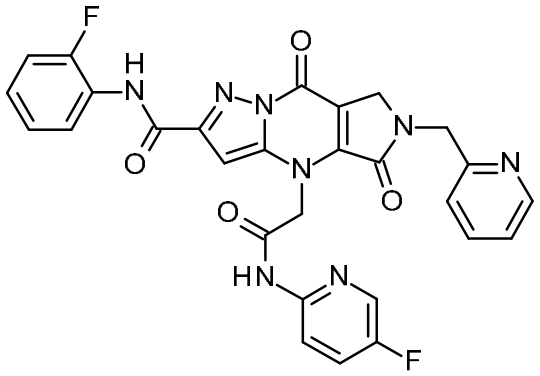
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
217	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–N–(pirimidin–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,21 (d, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,44 (dd, 1H), 3,57 (dd, 1H), 4,31–4,45 (m, 2H), 4,45–4,53 (m, 1H), 5,61 (br s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,70–7,78 (m, 1H), 7,97–8,05 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,76 (d, 2H), 10,12–10,36 (m, 1H), 11,14 (br s, 1H).	Intermediario 06-05 3% LC-MS (Método H): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 536 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
218	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–N–metil–5,8–dioxo–N–[(piridin–3–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,20 (br d, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 3,22–3,26 (m, 4H), 3,43 (ddd, 1H), 3,49–3,60 (m, 1H), 4,30–4,49 (m, 3H), 4,73 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,56 (br s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,35–7,42 (m, 1H), 7,71–7,82 (m, 2H), 8,01 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,47–8,54 (m, 1H), 8,57 (br s, 1H), 11,12 (br s, 1H).	Intermediario 06-05 6% LC-MS (Método H): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 563 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
219	 **N–(2–fluorofenil)–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–6–(oxan–4–il)–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,41 (br s, 4H), 2,56 (br t, 2H), 3,53 (br t, 4H), 3,65 (br t, 2H), 4,55 (s, 2H), 5,61 (br s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,22–7,35 (m, 3H), 7,70–7,77 (m, 2H), 8,01 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,20 (s, 1H), 11,12 (s, 1H).	Ejemplo 122 14% LC-MS (Método H): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 564 $[M+H]^+$

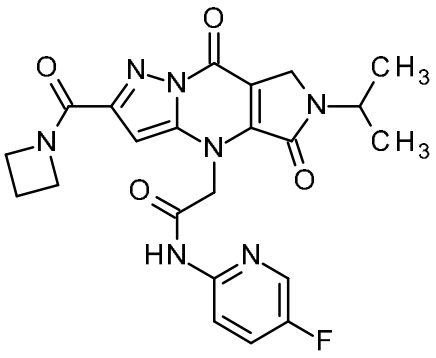
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
220	 **N–(2–fluorofenil)–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–6–[2–(morfolin–4–il)etil]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 2,41 (br s, 4H), 2,56 (br t, 2H), 3,53 (br t, 4H), 3,65 (br t, 2H), 4,55 (s, 2H), 5,61 (br s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,22–7,35 (m, 3H), 7,70–7,77 (m, 2H), 8,01 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,20 (s, 1H), 11,12 (s, 1H).	Ejemplo 123 6% LC-MS (Método H): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 594 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
221	 **N–(2–fluorofenil)–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–6–[(2S)–1–metoxipropan–2–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,21 (d, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,45 (dd, 1H), 3,57 (dd, 1H), 4,33–4,45 (m, 2H), 4,45–4,54 (m, 1H), 5,62 (br s, 2H), 7,14–7,19 (m, 1H), 7,19–7,36 (m, 3H), 7,69–7,79 (m, 2H), 8,01 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,19 (s, 1H), 11,14 (s, 1H).	Intermediario 06-05 4% LC-MS (Método H): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 553 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
222	 **N–(2–fluorofenil)–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–[(piridin–2–il)metil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 4,55 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 5,62 (br s, 2H), 7,21–7,39 (m, 6H), 7,70–7,77 (m, 2H), 7,81 (td, 1H), 7,96–8,05 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,51–8,57 (m, 1H), 10,21 (s, 1H), 11,14 (s, 1H).	Ejemplo 124 16% LC-MS (Método H): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 571 $[M+H]^+$

Ejemplo 223

2-[2-(azetidin-1-ilcarbonil)-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida

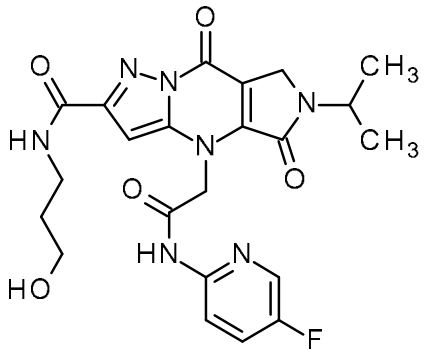


Se disolvió ácido 4-{2-[(5-Fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxílico (75,0 mg, 60% de pureza, 105 µmol) (ejemplo 84) en diclorometano (750 µl). Se agregaron T_3P en acetato de etilo (120 µl, 50% de pureza, 210 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (55 µl, 320 µmol) y la solución resultante se agitó a rt durante 15 min. Se agregó azetidina (9,9 µl, 150 µmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a rt. La solución se diluyó con acetonitrilo y agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (Método F, gradiente C) para producir 10 mg (20% de rendimiento) del compuesto del título.

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 2,26-2,44 (m, 3H), 4,06 (t, 2H), 4,24-4,38 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,57 (t, 2H), 5,57 (br s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,99 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H).

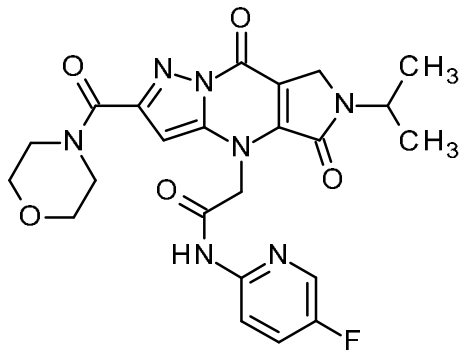
LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$.

En analogía con el procedimiento descrito para el Ejemplo 223, el siguiente análogo se preparó a partir del bloque de construcción ácido carboxílico apropiado y el material de partida amina.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
224	 **4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–N–(3–hidroxipropil)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 1,67 (quin, 2H), 3,26–3,31 (m, 2H), 3,44 (q, 2H), 4,31 (dt, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,50 (t, 1H), 5,58 (br s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,99 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,61 (t, 1H), 11,12 (s, 1H).	Ejemplo 84 3% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$.

Ejemplo 225

N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]acetamida



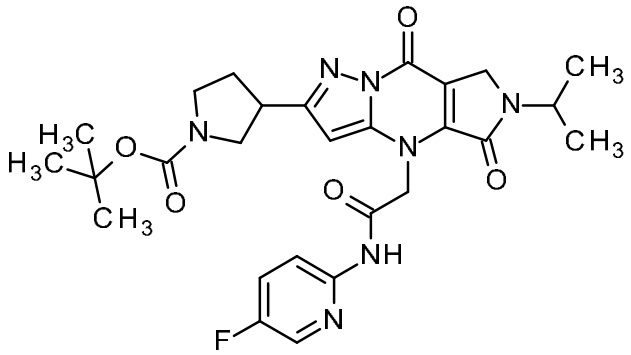
Se disolvió ácido 4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxílico (100 mg, 60% de pureza, 140 µmol) (ejemplo 84) en *N*,*N*-dimetilformamida (1,0 ml, 13 mmol). Se agregaron HATU (79,9 mg, 210 µmol) *N*,*N*-diisopropiletilamina (37 µl, 210 µmol) y la solución resultante se agitó a rt durante 15 min. Se agregó morfolina (18 µl, 210 µmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a rt. La solución se diluyó con acetonitrilo y agua y se purificó con HPLC preparativa (Método C) para conseguir 17 mg (94% de pureza, 23% de rendimiento) del compuesto del título.

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 3,57-3,64 (m, 2H), 3,66 (br s, 4H), 3,85-3,95 (m, 2H), 4,26-4,39 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 5,56 (br s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,12 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico I): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$.

Ejemplo 226

(±)-3-[4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo



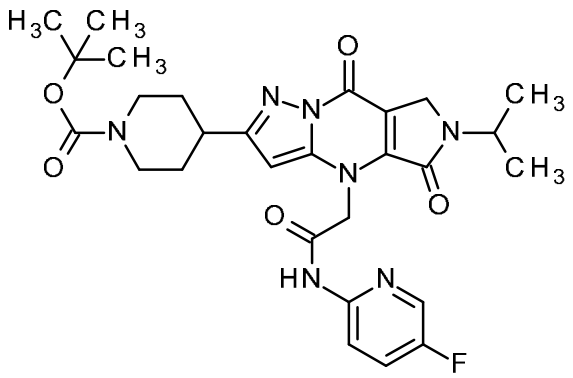
A una solución de 3-[4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il]-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de ter-butilo (1,5 g, 2,72 mmol) (ejemplo 142), en metanol/acetato de etilo (30 ml, v:v = 1:1) se agregó paladio/carbono (10%, 200 mg). La mezcla resultante se agitó a rt durante 18 h bajo atmósfera de hidrógeno (aproximadamente 2 atmósferas). Tras la compleción de la reacción, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía en columna de fase inversa (C-18 gel de sílice, eluyendo con agua (0,1% NH_4HCO_3)–acetonitrilo, 9:1 a 2:3) para producir 656 mg (44% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H-RNM (300 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,99-2,06 (m, 1H), 2,22-2,25 (m, 1H), 3,32-3,55 (m, 4H), 3,67-3,70 (m, 1H), 4,27-4,38 (m, 3H), 5,47 (br, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,70-7,77 (m, 1H), 7,99-8,00 (br, 1H), 8,37 (s, 1H), 11,11 (br, 1H)

LC-MS (Método analítico N, 0-2,1 min 10-95% B, 2,1-2,7 min 95% B): R_t = 1,52 min; MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$.

Ejemplo 227

4-[4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo



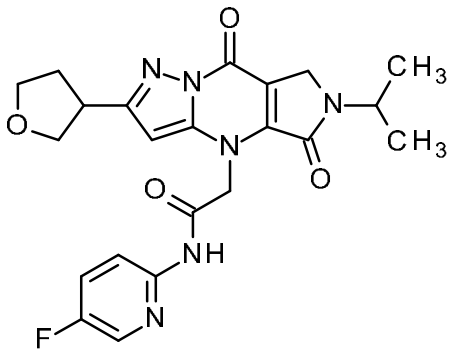
A una solución de 4-[4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (1,2 g, 2,1 mmol) (ejemplo 143), en metanol/acetato de etilo (30 ml, v:v = 1:1) se agregó paladio/carbono (10%, 200 mg). La mezcla resultante se agitó a rt durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno (aproximadamente 2 atm). Tras la compleción de la reacción, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía en columna de fase inversa (C-18 gel de sílice, eluyendo con agua (0,1% NH_4HCO_3)–acetonitrilo, 9:1 a 2:3) para producir 663,4 mg (56% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H-RNM (300 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 1,30 (d, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,59-1,73 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 2H), 2,86-3,02 (m, 3H), 4,11-4,15 (m, 2H), 4,40-4,46 (m, 3H), 5,55 (br, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,51-7,57 (m, 1H), 8,03-8,04 (m, 1H), 8,19 (s, 1H)

LC-MS (Método analítico N, 0-3,4 min 25-55% B, 3,4-4,0 min 55-95% B, 4,0-5,0 min 95% B): R_t = 2,54 min; MS (ESIpos): m/z = 568 $[M+H]^+$.

Ejemplo 228

2-{5,8-dioxo-2-[(±)-oxolan-3-il]-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



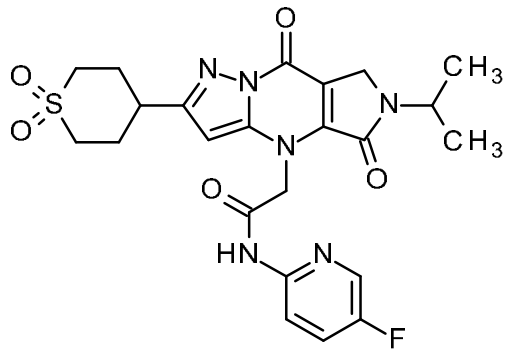
A una solución desgasificada de 2-[2-(4,5-dihidrofuran-3-il)-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (48,0 mg, 106 µmol) (ejemplo 144) en EtOH (2 ml) se agregó Pd/C (10%, 4,8 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 22 horas. La reacción se trató nuevamente con Pd/C (10%, 4,8 mg) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 4h. La mezcla de reacción se filtró a través de papel GF/F y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por TLC preparativa (gel de sílice, eluyendo cuatro veces con diclocometano-metanol, 97:3) para producir 36,8 mg (76% de rendimiento) del compuesto del título como un polvo blancuzco.

^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,33 (d, 6H), 2,16 - 2,25 (m, 1H), 2,35 - 2,46 (m, 1H), 3,69 (dt, 1H), 3,86 - 3,94 (m, 2H), 4,04 (td, 1H), 4,10 - 4,22 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,54 - 4,64 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 7,42 (ddd, 1H), 8,10 - 8,18 (m, 2H), 9,11 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,74 min; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$.

Ejemplo 229

2-[2-(1,1-dioxo-1lambda^6-tian-4-il)-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



2-[2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1lambda^6-tiopiran-4-il)-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (45,0 mg, 87,5 µmol) (ejemplo 145) se disolvió en etanol (2,3 ml, 87 µmol) / acetato de etilo (2,3 ml, 23 mmol) y la mezcla se enjuagó con nitrógeno. Este procedimiento se repitió dos veces, antes de agregar el paladio sobre carbón (14,0 mg, 10% de pureza, 13,1 µmol). El matraz se evacuó nuevamente y se enjuagó con hidrógeno (3 ciclos). La suspensión se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 6 h a temperatura ambiente. Después de la filtración sobre un filtro empaquetado de celite y se lavó con acetato de etilo, el filtrado se evaporó hasta la sequedad. El residuo oleoso se disolvió con unas pocas gotas de acetonitrilo y se agregó éter dietílico (5 ml) a la solución. El precipitado formado se recolectó por filtración al vacío, ese lavó con una pequeña cantidad de éter dietílico y se secó sobre aire para producir 26,0 mg (56% de rendimiento) del compuesto del título.

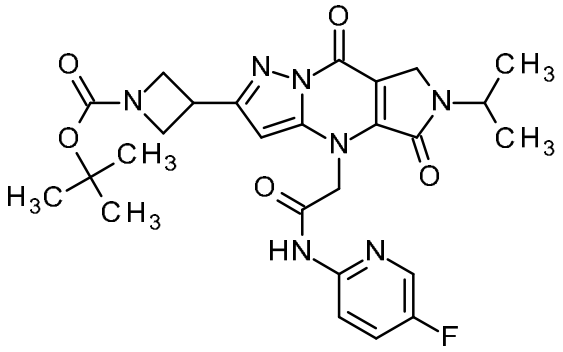
LC-MS (Método H): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 517 $[M+H]^+$

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,24-2,35 (m, 2H), 3,07-3,19 (m, 3H), 3,26-3,30 (m, 1H), 3,35-3,39 (m, 1H), 4,29 (hep, 1H), 4,37 (s, 2H), 5,47 (br s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,11 (s, 1H).

^{13}C RNM (101 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 20,2 (s, CH_3), 29,6 (s, CH_2), 34,1 (s, CH), 41,2 (s, CH_2), 43,8 (s, CH), 49,1 (s, CH_2), 49,9 (s, CH_2), 87,9 (s, CH), 111,0 (s, C), 114,5(d, CH), 125,5 (d, CH), 135,6 (d, CH), 139,4 (s, C), 145,4 (s, C), 148,1 (s, C), 152,7 (s, C), 155,8 (d, C), 158,8 (s, C), 161,3 (s, C), 165,5 (s, C).

Ejemplo 230

3-[4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il]azetidine-1-carboxilato de ter-butilo



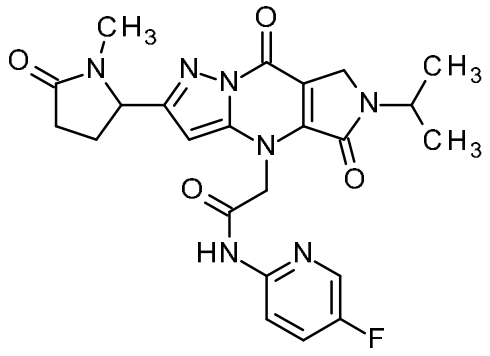
2-[2-bromo-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (160 mg, 345 µmol) (ejemplo 75), hexafluorofosfato de 4,4′-bis(1,1-dimetiletil)-2,2′-bipiridina-N1,N1′]bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]fenil-C]iridio(III) (7,75 mg, 6,91 µmol), tris(trimetilsilil)silano (110 µl, 350 µmol) y carbonato de litio (102 mg, 1,38 mmol) se disolvieron en el vial de reacción en benzotrifluoruro (8,0 ml). En un vial separado, el catalizador de níquel se preparó por disolución del aducto de dimetoxietano de cloruro de níquel (II) (380 µg, 1,7 µmol) y 4,4'-di-ter-butil-2,2'-bipiridina (460 µg, 1,7 µmol) en benzotrifluoruro (cantidad a 100 veces en 10 ml) seguido de agitación durante 5 min. La solución de catalizador (0,1 ml) se aplicó con jeringa al vial de reacción sellado y se burbujeó argón a través de la solución durante otros 5 min luego se agregó 3-bromoazetidine-1-carboxilato de ter-butilo (170 µl, 1,0 mmol). El vial de reacción se colocó en un baño de agua (para mantener la temp. por debajo de 35°C) y posteriormente se irradió por dos lámparas 40W Kessil LED Aquarium. Después de desactivar la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio medio saturada y de separar tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó con HPLC preparativa (Método F, gradiente C, 60ml/min) para producir 96,5 mg (49% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método H): R_t = 1,09 min; MS (ESIneg): m/z = 538 $[M-H]^-$

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 1,38 (s, 9H), 3,84-4,03 (m, 3H), 4,16-4,26 (m, 2H), 4,26-4,34 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 5,48 (br s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,64-7,77 (m, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,11 (s, 1H).

Ejemplo 231

N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-{2-[(±)-1-metil-5-oxopirrolidin-2-il]-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}acetamida



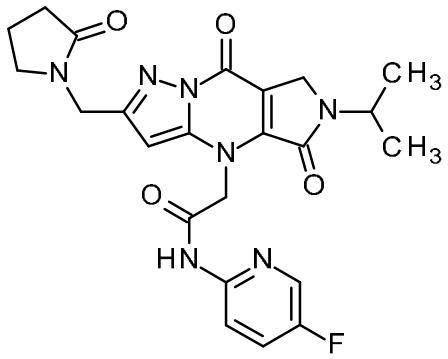
2-[2-bromo-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (120 mg, 259 µmol) (ejemplo 75), hexafluorofosfato de [4,4′-bis(1,1-dimetiletil)-2,2′-bipiridina-N1,N1′]bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]fenil-C]Iridio(III) (29,1 mg, 25,9 µmol), carbonato de litio (38,3 mg, 518 µmol) y 4,4'-dimetoxibenzofenona (14 µl, 65 µmol) se disolvieron en el vial de reacción en 1-metilpirrolidin-2-ona (5,1 ml, 53 mmol). En un vial separado, el catalizador de níquel se preparó disolviendo nitrato de níquel (II) hexahidrato (3,77 mg, 13,0 µmol) y 4,4'-di-ter-butil-2,2'-bipiridina (3,48 mg, 13,0 µmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (cantidad a 100 veces en 10 ml) seguido de calentamiento (50°C) durante 10 min. La solución de catalizador de níquel (0,1 ml) se aplicó con jeringa al vial de reacción sellado seguido de dispersión con argón durante 10 min. El vial sellado se colocó en un baño de agua (para mantener la temp. debajo de los 35°C) y posteriormente se irradió por dos lámparas de 40W Kessil LED Aquarium. Después de la concentración la mezcla de reacción se purificó sobre Biotage Isolera Four (Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 10 g; 0-8% metanol en diclorometano). Las fracciones que contenían una mezcla de los productos se separaron con HPLC preparativa (Método G) para

producir 22 mg (31% de rendimiento) del compuesto del título (ejemplo 231) y 5 mg (4% de rendimiento) del ejemplo 232.

^{1}H RNM (400 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,32 (d, 3H), 1,33 (d, 3H), 2,04-2,15 (m, 1H), 2,46-2,66 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,59 (hep, 1H), 4,84-4,90 (m, 1H), 5,29-5,51 (m, 1H), 5,59 (br s, 1H), 6,29 (s, 1H), 7,40 (ddd, 1H), 8,12 (br d, 2H), 9,53 (br s, 1H).

Ejemplo 232

2-{5,8-dioxo-2-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida

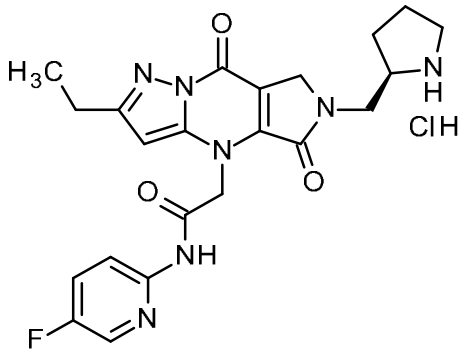


La síntesis y purificación del ejemplo 232 se describe bajo el ejemplo 231. La síntesis produjo 5 mg (4% de rendimiento) del compuesto del título (ejemplo 232) y 22 mg (31% de rendimiento) del ejemplo 231.

^{1}H RNM (400 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,32 (d, 6H), 2,01 (quin, 2H), 2,43 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,57 (hep, 1H), 4,62 (s, 2H), 5,43 (br s, 2H), 6,31 (s, 1H), 7,40 (ddd, 1H), 8,06-8,12 (m, 1 H), 8,12 (d, 1H), 9,32 (br s, 1H).

Ejemplo 233

clorhidrato de 2-{2-etil-5,8-dioxo-6-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (1:1)

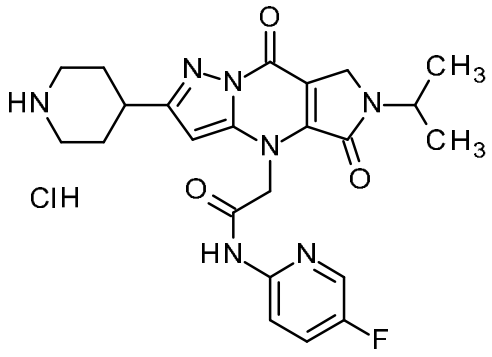


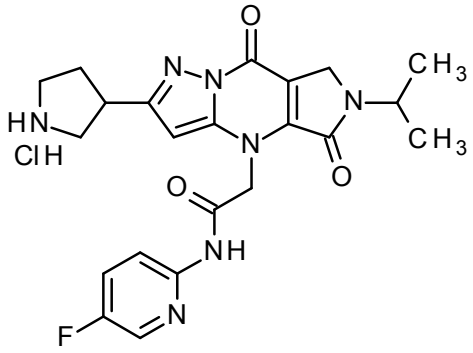
Se agregó ácido clorhídrico (4M en dioxano) a una solución agitada de (2R)-2-{[2-etil-4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-5,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il]metil}pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (50,0 mg, 90,3 µmol) (intermediario 06-01) en diclorometano. El solvente se evaporó y el sólido resultante se trituró con éter dietílico, se recolectó por filtración y se secó al vacío para conseguir 34 mg (76% de rendimiento) del producto deseado.

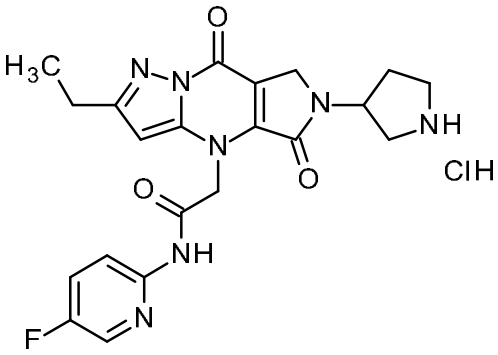
^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,53-1,73 (m, 1H), 1,77-2,18 (m, 3H), 2,69 (q, 2H), 3,01-3,14 (m, 1H), 3,24 (br s, 1H), 3,75-3,89 (m, 3H), 4,45-4,57 (m, 2H), 5,47 (br s, 2H), 6,51 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,94 (br s, 1H), 9,46 (br s, 1H), 11,15 (br s, 1H)

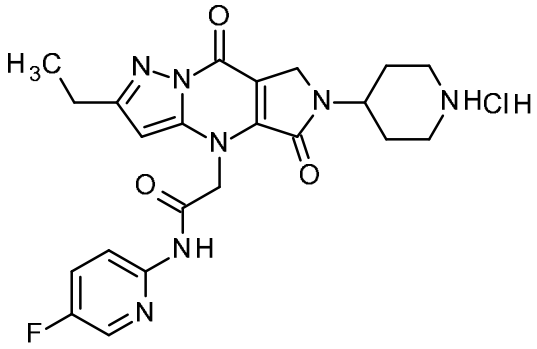
LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$.

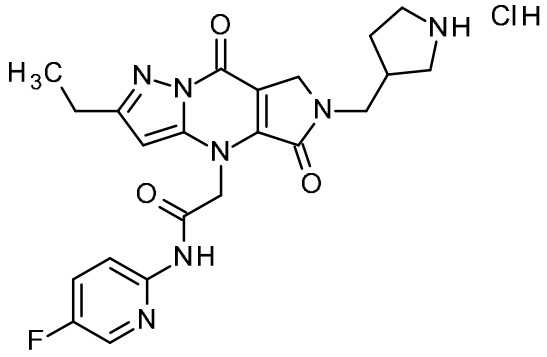
En analogía con el procedimiento descrito para el Ejemplo 233, se prepararon los siguientes ejemplos a partir de la amina protegida con carbonato de terbutilo apropiada.

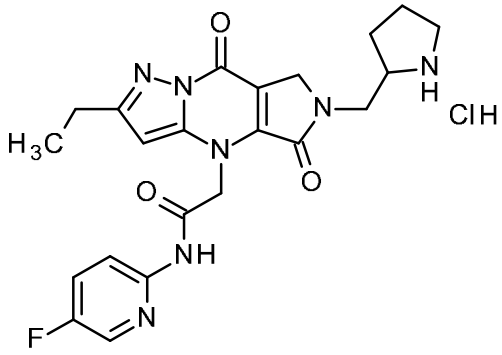
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
234	 **clorhidrato de 2–[5,8–dioxo–2–(piperidin–4–il)–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida (1:1)** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 1,80–1,92 (m, 2H), 2,12 (br d, 2H), 2,97–3,09 (m, 3H), 3,31 (br d, 2H), 4,24–4,48 (m, 3H), 5,49 (br s, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,99 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,66 (br d, 1H), 8,91 (br d, 1H), 11,14 (s, 1H).	Ejemplo 227 bruto LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$.

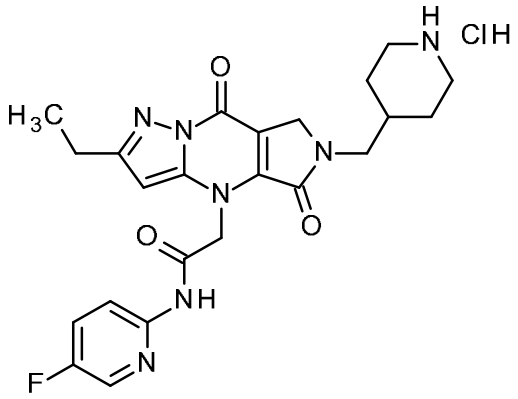
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
235	 **2–{5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–2–[(±)–pirrolidin–3–il]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida, clorhidrato (1:1)** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 2,06 (dq, 1H), 2,30–2,42 (m, 1H), 3,20–3,36 (m, 3H), 3,58–3,70 (m, 2H), 4,29 (dt, 1H), 4,39 (s, 2H), 5,48 (br s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,22 (br s, 2H), 11,16 (s, 1H).	Ejemplo 226 bruto LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$

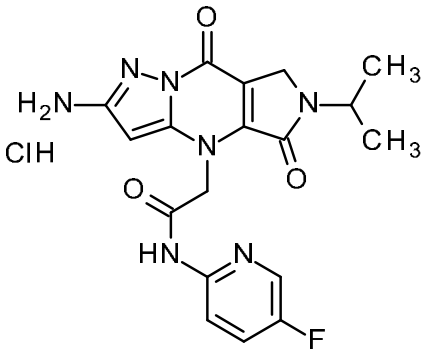
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
236	 **2–{2–etil–5,8–dioxo–6–[(±)–pirrolidin–3–il]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida, clorhidrato (1:1)** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 2,13–2,29 (m, 2H), 2,69 (q, 2H), 3,18–3,31 (m, 1H), 3,31–3,50 (m, 4H), 4,45–4,59 (m, 2H), 4,81 (dt, 1H), 5,46 (br s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,33 (br s, 2H).	Ejemplo 78 bruto LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,67 min; MS (ESIpos): m/z = 440 $[M+H]^+$.

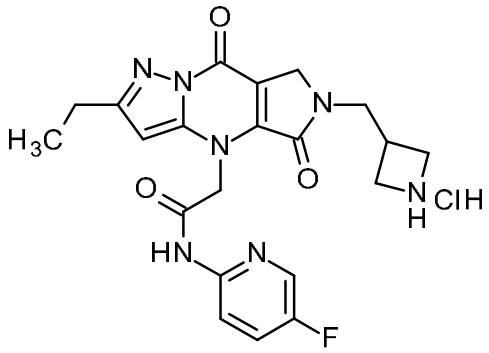
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
237	 **2–[2–etil–5,8–dioxo–6–(piperidin–4–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida, clorhidrato (1:1)** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,86–2,07 (m, 3H), 2,64–2,73 (m, 2H), 3,02 (q, 2H), 3,32–3,41 (m, 2H), 4,16–4,37 (m, 4H), 4,40 (s, 2H), 5,46 (br s, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,99 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,62 (br d, 1H), 8,90 (br d, 1H).	Ejemplo 76 bruto LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$.

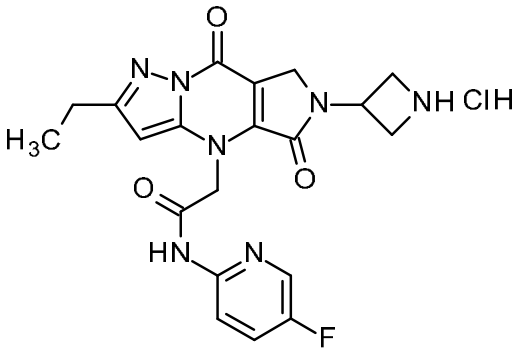
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
238	 **2–{2–etil–5,8–dioxo–6–[(±)–pirrolidin–3–ilmetil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida, clorhidrato (1:1)** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,55–1,68 (m, 2H), 1,95–2,08 (m, 1H), 2,64–2,74 (m, 3H), 2,81–2,92 (m, 1H), 3,03–3,14 (m, 1H), 3,16–3,34 (m, 2H), 3,58–3,74 (m, 1H), 4,38–4,52 (m, 2H), 5,46 (br s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,99 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,04 (br s, 2H), 11,13 (s, 1H).	Ejemplo 80 bruto LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$.

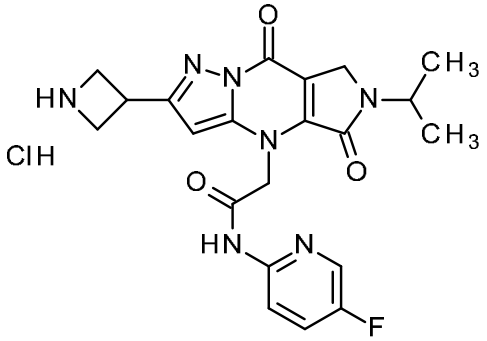
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
239	 **2–{2–etil–5,8–dioxo–6–[(±)–pirrolidin–2–ilmetil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida, clorhidrato (1:1)** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (t, 3H), 1,58–1,68 (m, 2H), 1,83–2,02 (m, 2H), 2,08 (br d, 1H), 2,70 (q, 2H), 3,07–3,16 (m, 1H), 3,24 (br d, 1H), 3,74–3,87 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 5,47 (br s, 1H), 6,51 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,83 (br s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 11,15 (s, 1H).	Ejemplo 81 94% LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
240	 **2–[2–etil–5,8–dioxo–6–(piperidin–4–ilmetil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida, clorhidrato (1:1)** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,34 (q, 2H), 1,67–1,77 (m, 2H), 2,04 (ddd, 1H), 2,69 (q, 2H), 2,73–2,86 (m, 2H), 3,23 (br d, 2H), 3,40 (br d, 2H), 4,42 (s, 2H), 5,46 (br s, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,99 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,61 (br d, 1H), 8,90 (br d, 1H), 11,13 (s, 1H).	Ejemplo 89 bruto LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
241	 **2–[2–amino–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida, clorhidrato (1:1)** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,22 (d, 6H), 4,23–4,28 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 5,40 (br s, 2H), 5,59 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 7,75 (td, 1H), 8,01 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).	Ejemplo 91 92% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$.

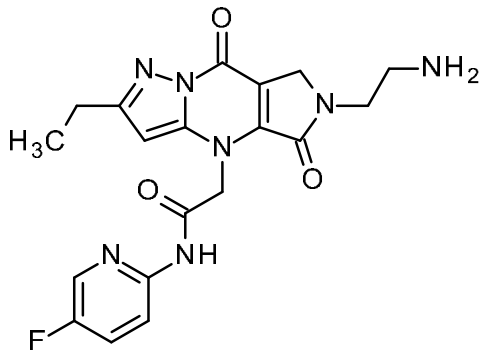
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
242	 **2–{6–[(azetidin–3–il)metil]–2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida—cloruro de hidrógeno (1/1)** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,17–1,27 (m, 3H), 2,65–2,73 (m, 2H), 3,14 (dt, 1H), 3,65–3,90 (m, 4H), 3,94–4,05 (m, 2H), 4,39–4,50 (m, 2H), 5,46 (br s, 2H), 6,47+6,49 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,93–8,13 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,77–9,00 (m, 1H), 11,13 (s, 1H).	Ejemplo 115 93% LC-MS (Método G): R_t = 0,69 min; MS (ESIpos): m/z = 440 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
243	 **2–[6–(azetidin–3–il)–2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida, cloruro de hidrógeno (1/1)** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 2,64–2,75 (m, 2H), 4,29–4,52 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 5,11 (quin, 1H), 5,44 (br s, 2H), 6,51+6,52 (s, 1H), 7,68–7,79 (m, 1H), 7,92–8,08 (m, 1H), 8,16 (br s, 1H), 8,38 (d,), 9,11 (br s, 1H), 11,14 (s, 1H).	Ejemplo 116 83% LC-MS (Método G): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
244	 **2–[2–(azetidin–3–il)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida, cloruro de hidrógeno (1/1)** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 3,99–4,35 (m, 6H), 4,41 (s, 2H), 5,50 (br s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,80–9,02 (m, 1H), 9,13 (br s, 1H), 11,18 (s, 1H).	Ejemplo 230 79% LC-MS (Método H): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 440 $[M+H]^+$

Ejemplo 245

2-[6-(2-aminoetil)-2-etil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



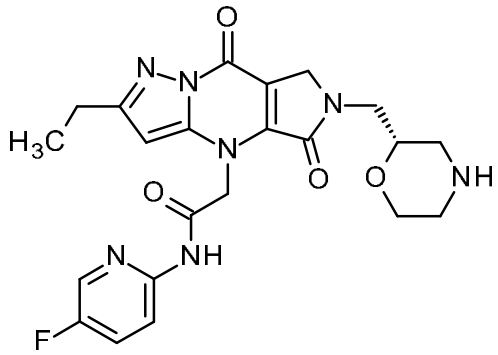
A una solución de {2-[2-etil-4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-5,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il]etil}carbamato *de* ter-butilo (200 mg, 0,45 mmol) (ejemplo 68) en diclorometano (4 ml) se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a rt durante 2 h. Tras la compleción de la reacción, el solvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa [Columna: Kinetex 5µm EVO C18 100A, 150 x 21,2 mm; fase móvil A: agua (0,1% NH_4HCO_3), fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 8%B a 40% B en 8 min] para dar 74,8 mg (45%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 2,69 (q, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,49 (t, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,99-8,00 (m, 1H), 8,37-8,38 (m, 1H), 11,11 (br, 1H).

LC-MS (Método analítico O, 0-2,00 min 5-100% B, 2,00-2,80 min 100% B): Rt = 0,75 min; MS (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$.

Ejemplo 246

2-{2-etil-6-[(2S)-morfolin-2-ilmetil]-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



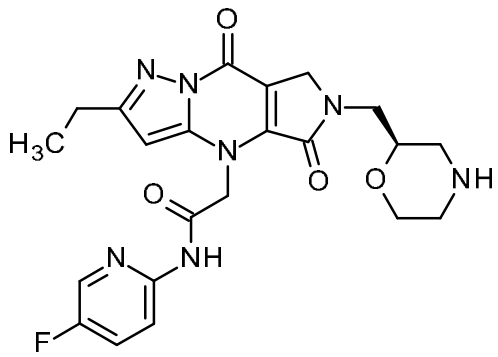
Se disolvió (2R)-2-{[2-etil-4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-5,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il]metil}morfolin-4-carboxilato de ter-butilo (65 mg, 0,10 mmol) (ejemplo 90) en diclorometano (2 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (1 ml), y la reacción se agitó durante 1 h. El solvente se retiró al vacío y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método A). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentró y se liofilizó a partir de acetonitrilo-agua para producir 18,2 mg (40% de rendimiento) del compuesto del título como un polvo blanco.

^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo-d) δ [ppm]: 1,33 (t, 3H), 2,56 - 2,65 (m, 1H), 2,79 - 2,87 (m, 4H), 2,98 (d, 1H), 3,53 - 3,67 (m, 2H), 3,69 - 3,79 (m, 2H), 3,87 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 1H), 8,08 - 8,20 (m, 2H), 9,12 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico F) R_t = 1,46 min, MS (ESIpos): m/z = 470,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 247

2-{2-etil-6-[(2R)-morfolin-2-ilmetil]-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



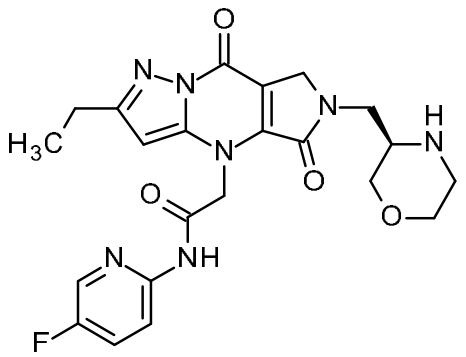
A una solución de (2S)-2-{[2-etil-4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-5,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il]metil}morfolin-4-carboxilato de ter-butilo (1,7 g, 2,7 mmol, 89% de pureza) (ejemplo 86) en metanol (50 ml) bajo nitrógeno se agregó cloruro de acetilo (1,9 ml, 27,0 mmol) gota a gota at 0°C. La reacción se dejó alcanzar la y se agitó a esta temperatura durante 17 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el material resultante se purificó por cromatografía Biotage Isolera™ de fase inversa (C18-gel de sílice, eluyendo con agua (0,1% ácido fórmico)–acetonitrilo, 1:0 a 0:1) Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para producir 618 mg (47% de rendimiento) del compuesto del título.

^{1}H RNM (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 11,10 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,47 - 3,40 (m, 3H), 2,78 (d, 1H), 2,74 - 2,57 (m, 4H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 1,24 (t, 3H).

LC-MS (Método analítico D) R_t = 2,65 min, MS (ESIpos): m/z = 470,15 $[M+H]^+$.

Ejemplo 248

2-{2-etil-6-[(3R)-morfolin-3-ilmetil]-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



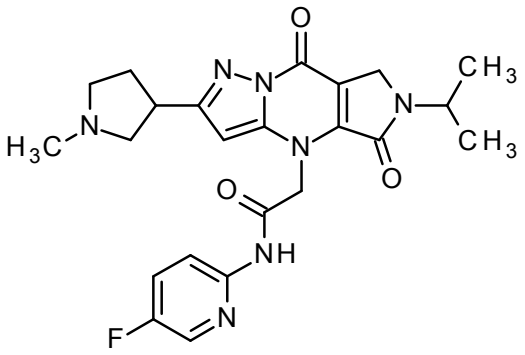
A una solución de (3R)-3-{[2-etil-4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-5,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il]metil}morfolin-4-carboxilato de ter-butilo (121 mg, 84% de pureza, 178 µmol) (intermediario 06-06) en diclorometano (2 ml) se agregó ácido trifluoroacético (1 ml). La solución resultante se agitó a rt durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío, con el material residual disuelto en metanol y cargado sobre un cartucho SCX. El cartucho se enjuagó con metanol adicional, antes de la liberación del producto deseado por NH_3 2 M en metanol. Esta fracción se concentró al vacío para producir 93 mg (97% de rendimiento, 87% de pureza) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Una porción de este material (30 mg) se purificó de manera adicional por HPLC preparativa (Método A), con las fracciones que contenían producto combinado y se liofilizaron para producir 12 mg como un polvo amarillo pálido.

^{1}H RNM (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,24 (t, 3H), 2,65 - 2,73 (m, 3H), 2,78 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 3,08 - 3,15 (m, 2H), 3,61 (d, 1H), 3,66 (dd, 2H), 4,37 - 4,50 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,94 - 8,06 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico D): R_t = 2,92 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$.

Ejemplo 249

N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-{2-[(±)-1-metilpirrolidin-3-il]-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}acetamida

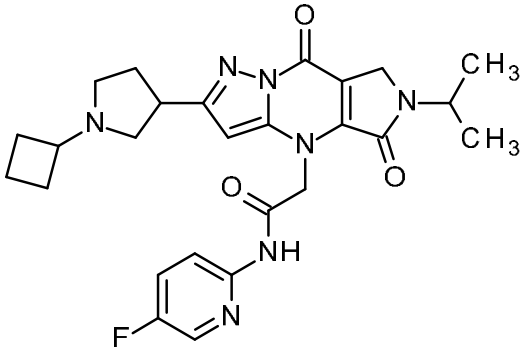


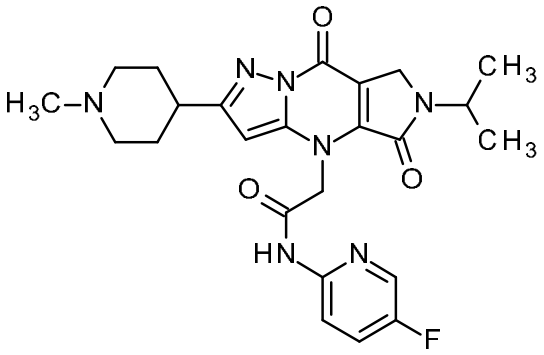
A una solución de 2-{5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-2-[(±)-pirrolidin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida, clorhidrato (1:1) (60,0 mg, 122 µmol) (ejemplo 235) en diclorometano (0,75 ml) se agregó formaldehído (11 µl, 37% de pureza, 150 µmol). Después de 5 min $NaBH(OAc)_3$ (57,1 mg, 269 µmol) se agregó a la solución en una porción. La mezcla se agitó a rt durante 16 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Método F, gradiente C) para producir 8 mg (13% de rendimiento) del compuesto del título.

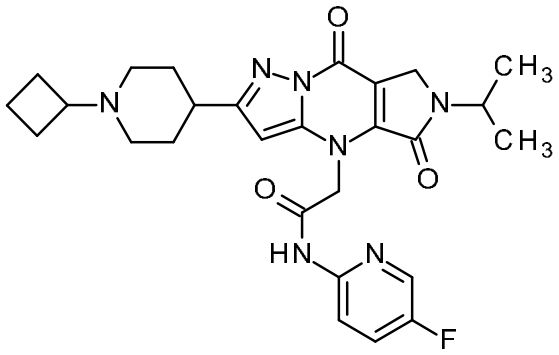
^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 1,90-2,02 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,54-2,64 (m, 2H), 2,87 (t, 1H), 3,39-3,49 (m, 1H), 4,29 (dt, 1H), 4,37 (s, 2H), 5,47 (br s, 2H), 6,51 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,10 (s, 1H)

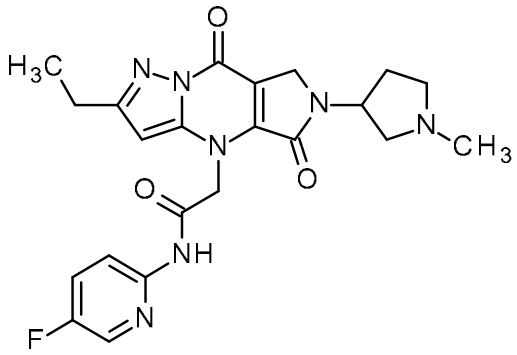
LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$.

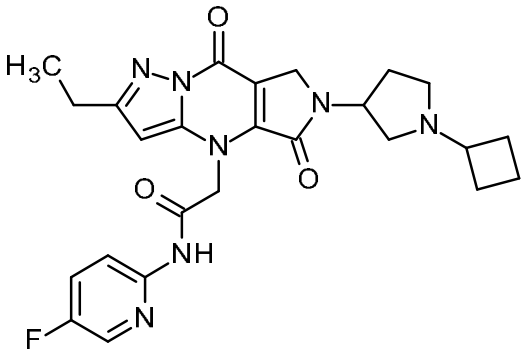
En analogía con el procedimiento descrito para el Ejemplo 249, se prepararon los siguientes ejemplos a partir de la amina secundaria apropiada y los materiales de partida aldehído o cetona.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
250	 **2–{2–[(±)–1–ciclobutilpirrolidin–3–il]–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 1,59–1,69 (m, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,86–2,04 (m, 4H), 2,14–2,24 (m, 1H), 2,41–2,47 (m, 1H), 2,56–2,64 (m, 1H), 2,83–2,96 (m, 2H), 3,35–3,45 (m, 1H), 4,29 (quin, 1H), 4,37 (s, 2H), 5,47 (br s, 2H), 6,51 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,99 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,12 (s, 1H).	Ejemplo 235 47% LC-MS (Método analítico H): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 508 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
251	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–[2–(1–metilpiperidin–4–il)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 1,66 (qd, 2H), 1,87–2,02 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,57–2,64 (m, 1H), 2,81 (br d, 2H), 4,29 (quin, 1H), 4,36 (s, 2H), 5,45 (br s, 2H), 6,51 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).	Ejemplo 234 17% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

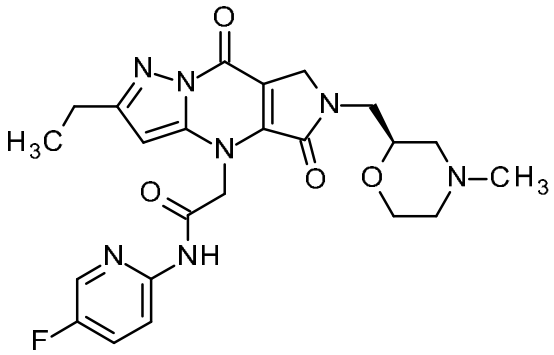
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
252	 **2–[2–(1–ciclobutilpiperidin–4–il)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 1,56–1,67 (m, 4H), 1,71–1,84 (m, 4H), 1,91–2,01 (m, 4H), 2,59–2,72 (m, 2H), 2,82 (br d, 2H), 4,29 (quin, 1H), 4,36 (s, 2H), 5,45 (br s, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,11 (br s, 1H).	Ejemplo 234 34% LC-MS (Método analítico H): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 522 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
253	 **2–{2–etil–6–[(±)–1–metilpirrolidin–3–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,82–1,93 (m, 1H), 2,10–2,26 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,41–2,47 (m, 1H), 2,68 (q, 2H), 2,73 (dd, 1H), 2,78–2,88 (m, 1H), 4,44 (d, 2H), 4,67–4,74 (m, 1H), 5,46 (br s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,70–7,77 (m, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,11 (br s, 1H).	Ejemplo 236 24% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
254	 **2–{6–[(±)–1–ciclobutilpirrolidin–3–il]–2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,59–1,72 (m, 2H), 1,82–2,02 (m, 5H), 2,09–2,24 (m, 2H), 2,40–2,46 (m, 1H), 2,65–2,72 (m, 3H), 2,75–2,83 (m, 1H), 2,90 (quin, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,65–4,72 (m, 1H), 5,46 (br s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,70–7,77 (m, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,11 (br s, 1H).	Ejemplo 236 17% LC-MS (Método analítico H): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$.

Ejemplo 255

2-(2-etil-6-{[(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metil}-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



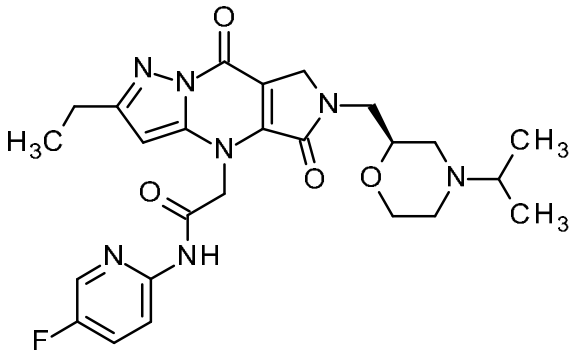
Una mezcla de 2-{2-etil-6-[(2R)-morfolin-2-ilmetil]-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (50 mg, 0,107 mmol) (ejemplo 247), solución al 37% de formaldehído en agua (40 µl, 0,533 mmol), ácido alcanfor-10-sulfónico (12 mg, 0,053 mmol) y ácido acético (11 µl, 0,187 mmol) en metanol (1 ml) se agitó a rt durante 45 min. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (68 mg, 0,320 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 20 h. La solución se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (5 ml), y la fase acuosa se extrajo con diclocometano (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El material resultante se purificó por HPLC preparativa (Método B), y las fracciones que contenían producto se concentraron y se liofilizaron para producir 24,3 mg (46% de rendimiento) del compuesto del título como un polvo blanco.

^{1}H RNM (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,24 (t, 3H), 1,70 - 1,77 (m, 1H), 1,93 - 2,01 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,53 - 2,58 (m, 1H), 2,63 - 2,73 (m, 3H), 3,46 - 3,55 (m, 2H), 3,55 - 3,62 (m, 1H), 3,69 - 3,76 (m, 1H), 3,77 - 3,83 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,70 - 7,78 (m, 1H), 7,97 - 8,05 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico D) R_t = 2,73 min, MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$.

Ejemplo 256

2-(2-etil-5,8-dioxo-6-{[(2R)-4-(propan-2-il)morfolin-2-il]metil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida

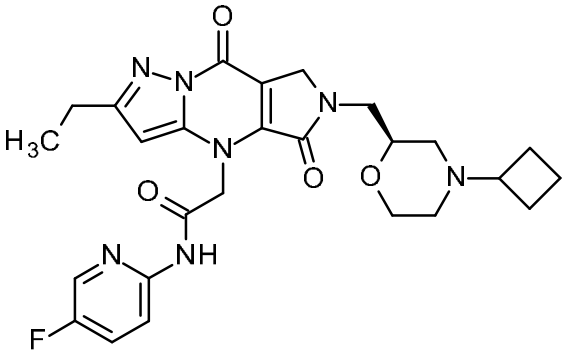


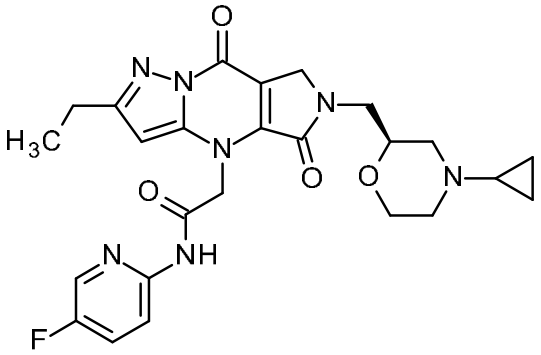
Una mezcla de 2-{2-etil-6-[(2R)-morfolin-2-ilmetil]-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (50 mg, 0,11 mmol) (ejemplo 247), acetona (78 µl) y ácido acético (11 µl) en 1,2-dicloroetano (0,5 ml) se agitó a rt durante 45 minutes. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (68 mg, 0,32 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 17 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (5 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclocometano (2 x 5 ml), y los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método B), y las fracciones que contenían producto se liofilizaron para producir 21,1 mg (37% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

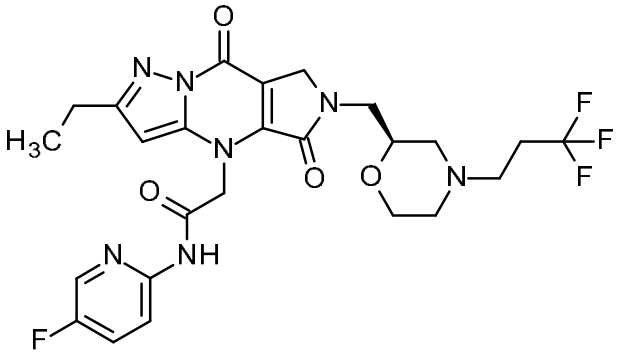
^{1}H RNM (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,94 (d, 6H), 1,24 (t, 3H), 1,89 - 1,98 (m, 1H), 2,14 - 2,22 (m, 1H), 2,53 - 2,61 (m, 2H), 2,66 - 2,73 (m, 3H), 3,64 - 3,73 (m, 1H), 3,77 - 3,86 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,70 - 7,77 (m, 1H), 7,96 - 8,05 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).

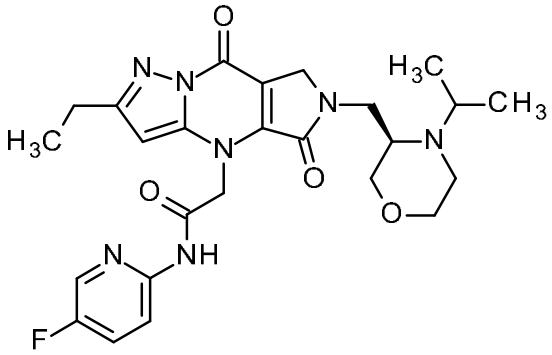
LC-MS (Método analítico D) R_t = 2,74 min, MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$.

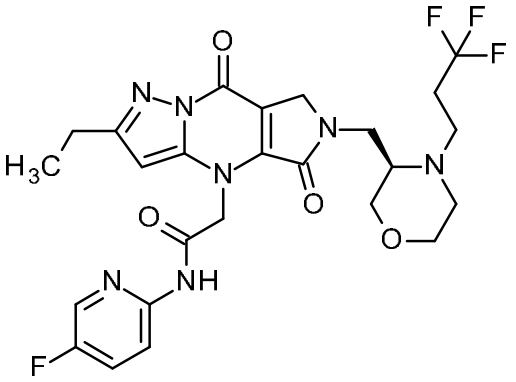
En analogía con el procedimiento descrito para el Ejemplo 256, se prepararon los siguientes ejemplos de la amina secundaria apropiada y los materiales aldehído o cetona.

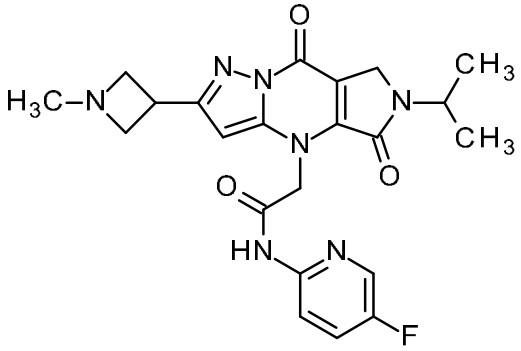
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
257	 **2–(6–{[(2R)–4–ciclobutilmorfolin–2–il]metil}–2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (t, 3H), 1,54 – 1,66 (m, 3H), 1,69 – 1,97 (m, 5H), 2,53 – 2,58 (m, 1H), 2,62 – 2,74 (m, 4H), 3,66 – 3,73 (m, 1H), 3,78 – 3,84 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,70 – 7,77 (m, 1H), 7,97 – 8,04 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).	Ejemplo 247 14% LC-MS (Método analítico D) R_t = 2,79 min, MS (ESIpos): m/z = 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
258	 **2–(6–{[(2R)–4–ciclopropilmorfolin–2–il]metil}–2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,28 – 0,34 (m, 2H), 0,36 – 0,43 (m, 2H), 1,24 (t, 3H), 1,56 – 1,67 (m, 1H), 2,00 – 2,07 (m, 1H), 2,23 – 2,32 (m, 1H), 2,66 – 2,73 (m, 3H), 2,78 – 2,84 (m, 1H), 3,40 – 3,44 (m, 1H), 3,49 – 3,68 (m, 3H), 3,76 – 3,83 (m, 1H), 4,42 – 4,47 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,69 – 7,79 (m, 1H), 7,96 – 8,08 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,10 (s, 1H).	Ejemplo 247 13% LC-MS (Método analítico D) R_t = 2,79 min, MS (ESIpos): m/z = 510 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
259	 **2–(2–etil–5,8–dioxo–6–{[(2R)–4–(3,3,3–trifluoropropil)morfolin–2–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, Metanol–d4) δ [ppm]: 1,33 (t, 3H), 1,93 – 1,99 (m, 1H), 2,17 – 2,25 (m, 1H), 2,35 – 2,48 (m, 2H), 2,58 – 2,65 (m, 2H), 2,71 – 2,77 (m, 1H), 2,80 (q, 2H), 2,84 – 2,90 (m, 1H), 3,58 – 3,74 (m, 3H), 3,78 – 3,86 (m, 1H), 3,89 – 3,96 (m, 1H), 4,50 – 4,62 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 7,54 – 7,60 (m, 1H), 8,04 – 8,11 (m, 1H), 8,23 – 8,25 (m, 1H).	Ejemplo 247 13% LC-MS (Método analítico D) R_t = 2,79 min, MS (ESIpos): m/z = 566 $[M+H]^+$.

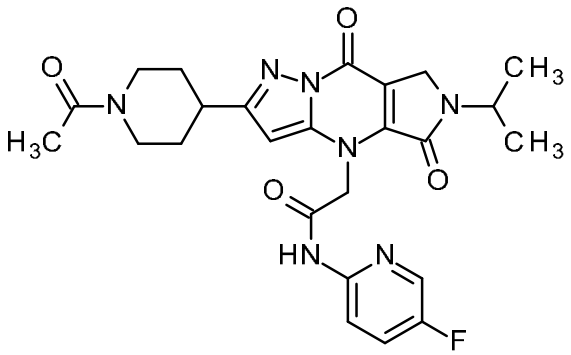
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
260	 **2–(2–etil–5,8–dioxo–6–{[(3R)–4–(propan–2–il)morfolin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,97 (d, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,24 (t, 3H), 2,39 – 2,44 (m, 1H), 2,66 – 2,72 (m, 2H), 2,89 – 2,96 (m, 1H), 3,19 – 3,26 (m, 1H), 3,44 – 3,50 (m, 2H), 3,54 – 3,63 (m, 2H), 3,64 – 3,72 (m, 2H), 4,49 (d, 2H), 5,32 – 5,59 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,09 (s, 1H).	Ejemplo 248 44% LC-MS (Método analítico D): R_t = 3,09 min; MS (ESIpos): m/z = 512 [M+H]+.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
261	 **2–(2–etil–5,8–dioxo–6–{[(3R)–4–(3,3,3–trifluoropropil)morfolin–3–il]metil}–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (500 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,21 – 1,27 (m, 5H), 2,69 (q, 2H), 2,75 – 2,89 (m, 2H), 2,89 – 3,04 (m, 2H), 3,48 – 3,77 (m, 6H), 4,49 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,46 (s, 2H), 7,73 (td, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,09 (s, 1H).	Ejemplo 248 22% LC-MS (Método analítico D): R_t = 3,59 min; MS (ESIpos): m/z = 566 [M+H]+.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
262	 **N–(5–fluoropiridin–2–il)–2–[2–(1–metilazetidin–3–il)–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 2,16 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,17 (t, 2H), 3,51–3,70 (m, 3H), 4,29 (dt, 1H), 4,38 (s, 2H), 5,49 (br s, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,11 (s, 1H).	Ejemplo 244 20% LC-MS (Método H): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$

Ejemplo 263

2-[2-(1-acetilpiperidin-4-il)-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida

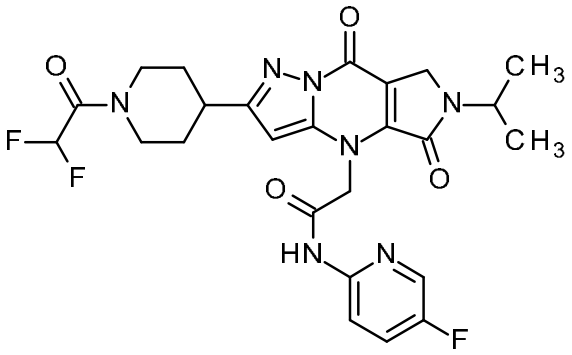


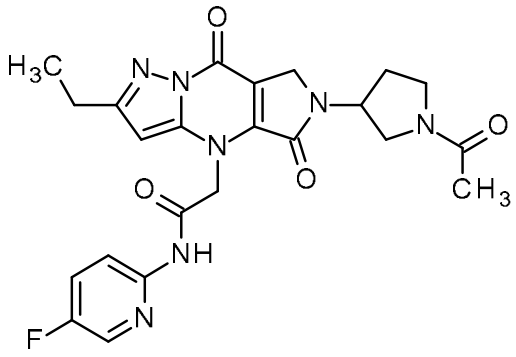
A una solución de 2-[5,8-dioxo-2-(piperidin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida, clorhidrato (1:1) (40,0 mg, 79,4 µmol) (ejemplo 234) en *N*-metilpirrolidona (750 µl, 7,8 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (29 µl, 170 µmol) se agregó cloruro de acetilo (5,9 µl, 83 µmol). La mezcla se agitó durante 1 h a rt. La solución se concentró y se disolvió con acetonitrilo/agua (7:3), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método F, gradiente C) para producir 17 mg (43% de rendimiento) del compuesto del título.

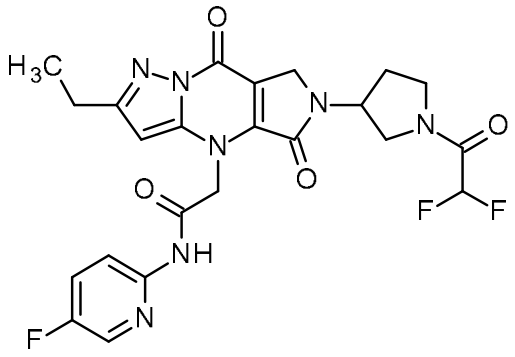
^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 1,35-1,55 (m, 1H), 1,62 (qd, 1H), 1,87-2,00 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,63-2,73 (m, 1H), 2,97 (tt, 1H), 3,12-3,21 (m, 1H), 3,86 (br d, 1H), 4,29 (quin, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,38-4,43 (m, 1H), 5,45 (br s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,11 (s, 1H)

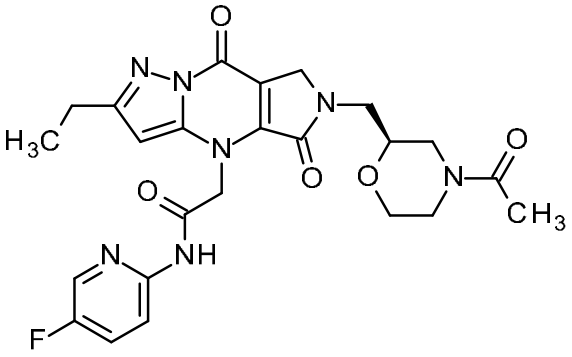
LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 510 $[M+H]^+$.

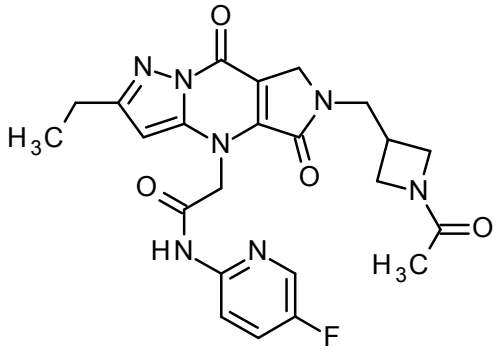
En analogía con el procedimiento descrito para el Ejemplo 263, se prepararon los siguientes ejemplos de la amina secundaria apropiada y materiales de partida de cloruro de acilo.

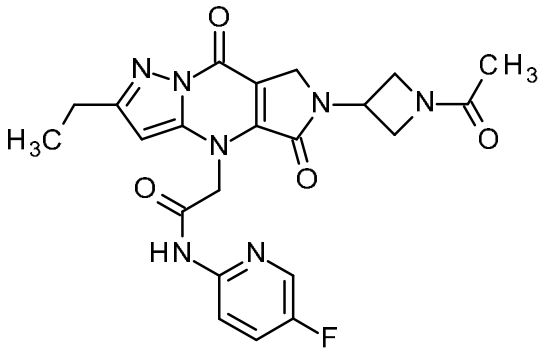
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
264	 **2–{2–[1–(difluoroacetil)piperidin–4–il]–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 1,45–1,71 (m, 3H), 1,96–2,08 (m, 2H), 2,93 (br t, 1H), 3,06 (tt, 1H), 3,23–3,32 (m, 1H), 3,93 (br d, 1H), 4,25–4,36 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 5,45 (br s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,76 (t, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H).	Ejemplo 234 46% LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 546 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
265	 **2–{6–[(±)–1–acetilpirrolidin–3–il]–2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,19–1,26 (m, 3H), 1,95 + 1,97 (s, 3H), 2,06–2,26 (m, 2H), 2,64–2,73 (m, 2H), 3,26–3,31 (m) + 3,37–3,50 (m, 1H), 3,50–3,76 (m, 3H), 4,38–4,52 (m, 2H), 4,63 (quin) + 4,75 (quin, 1H), 5,47 (br s, 2H), 6,47 + 6,48 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,12 (br s, 1H).	Ejemplo 236 41% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^{+.}$

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
266	 **2–{6–[(±)–1–(difluoroacetil)pirrolidin–3–il]–2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 2,13–2,34 (m, 2H), 2,65–2,72 (m, 2H), 3,43–3,51 (m, 1H), 3,57–3,74 (m, 2H), 3,80–3,90 (m, 1H), 4,42–4,53 (m, 2H), 4,70 + 4,79 (quin, 1H), 5,46 (br s, 2H), 6,47 + 6,48 (s, 1H), 6,56 + 6,59 (t, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,12 (br s, 1H).	Ejemplo 236 41% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$.

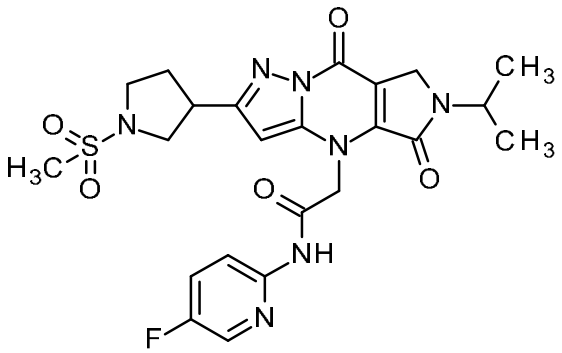
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
267	 **2–(6–{[(2R)–4–acetilmorfolin–2–il]metil}–2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (250 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,26 (t, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,72 (q, 2H), 3,37 – 3,55 (m, 1H), 3,55 – 4,34 (m, 7H), 4,47 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,60 – 7,76 (m, 1H), 7,91 – 8,01 (m, 1H), 8,28 – 8,38 (m, 1H), 10,81 (s, 1H).	Ejemplo 247 32% LC-MS (Método analítico D) R_t = 3,35 min, MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
268	 **2–{6–[(1–acetilazetidin–3–il)metil]–2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,71 (s, 3H), 2,62–2,73 (m, 2H), 2,87–2,98 (m, 1H), 3,58 (dd, 1H), 3,66–3,81 (m, 2H), 3,83–3,93 (m, 2H), 4,17 (t, 1H), 4,35–4,44 (m, 2H), 5,46 (br s, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,94–8,02 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,13 (br s, 1H).	Ejemplo 242 18% LC-MS (Método H): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
269	 **2–[6–(1–acetilazetidin–3–il)–2–etil–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,79 (s, 3H), 2,69 (q, 2H), 4,07–4,20 (m, 2H), 4,33–4,46 (m, 2H), 4,60–4,66 (m, 1H), 4,66 (br s, 1H), 4,94–5,04 (m, 1H), 5,44 (br s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,99 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,11 (br s, 1H).	Ejemplo 243 34% LC-MS (Método H): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

Ejemplo 270

N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-{2-[(±)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}acetamida

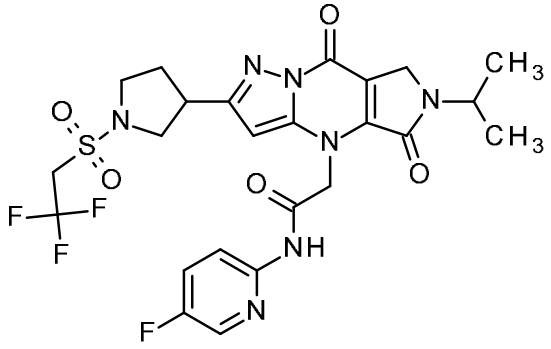


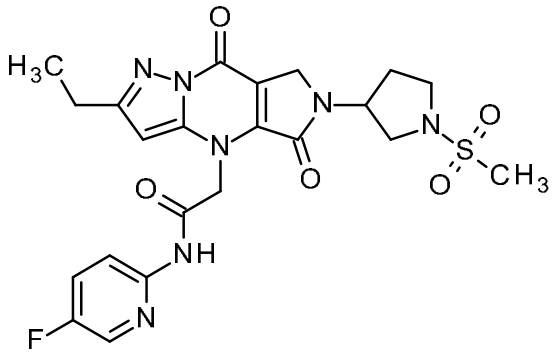
A una solución de 2-{5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-2-[(±)-pirrolidin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida, clorhidrato (1:1) (40,0 mg, 81,6 µmol) (ejemplo 235) en THF (750 µl) y trietilamina (23 µl, 160 µmol) se agregó cloruro de metansulfonilo (6,6 µl, 86 µmol). La mezcla se agitó durante 16 h a rt. Se agregó un adicional de cloruro de metansulfonilo (6,6 µl, 86 µmol). La mezcla de reacción se agitó otra 1 h a rt. Se agregó agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con un filtro repelente de agua y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió con algunas gotas de acetato de etilo. A la solución hexano se agregó. El precipitado formado se recolectó por filtración y se secó al vacío para conseguir 24 mg (54% de rendimiento) del compuesto del título.

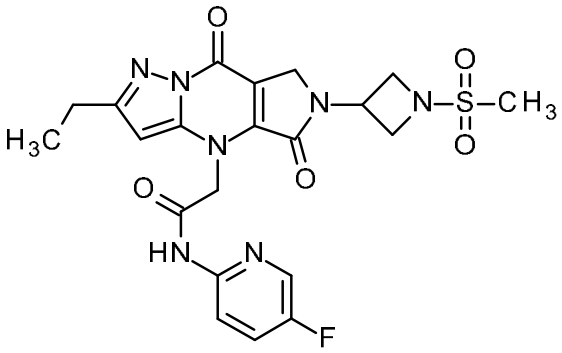
^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 2,12 (dq, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,33-3,44 (m, 3H), 3,53-3,74 (m, 3H), 4,29 (dt, 1H), 4,38 (s, 2H), 5,47 (br s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,99 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,13 (s, 1H).

LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 532 $[M+H]^+$.

En analogía con el procedimiento descrito para el Ejemplo 270, se prepararon los siguientes ejemplos de la amina secundaria apropiada y materiales de partida de cloruro de sulfonilo.

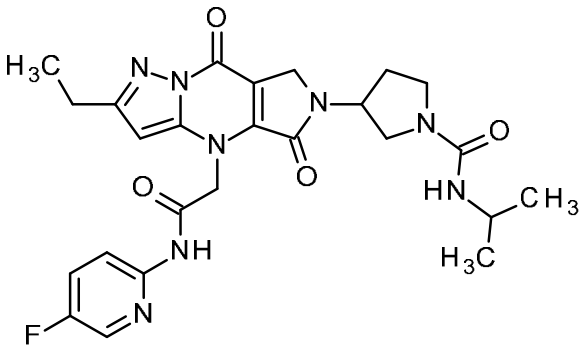
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
271	 **2–[5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–2–{(±)–1–[(2,2,2–trifluoroetil)sulfonil]pirrolidin–3–il}–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il]–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (d, 6H), 2,11 (dq, 1H), 2,29–2,39 (m, 1H), 3,41–3,54 (m, 3H), 3,61 (quin, 1H), 3,80 (dd, 1H), 4,29 (quin, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,51–4,68 (m, 2H), 5,47 (br s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,13 (s, 1H).	Ejemplo 235 10% LC-MS (Método analítico G): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 600 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
272	 **2–{2–etil–6–[(±)–1–(metilsulfonil)pirrolidin–3–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 2,13–2,27 (m, 2H), 2,69 (q, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,34–3,41 (m, 2H), 3,44–3,56 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,74 (quin, 1H), 5,46 (br s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,12 (s, 1H).	Ejemplo 236 43% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Sint. de Rendimiento LC-MS
273	 **2–{2–etil–6–[1–(metansulfonil)azetidin–3–il]–5,8–dioxo–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il}–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (t, 3H), 2,69 (q, 2H), 3,15 (s, 3H), 4,09 (t, 2H), 4,29 (dd, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,99–5,10 (m, 1H), 5,43 (br s, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,99 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,12 (s, 1H).	Ejemplo 243 26% LC-MS (Método H): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$

Ejemplo 274

(±)-3-[2-etil-4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-5,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il]-N-(propan-2-il)pirrolidin-1-carboxamida



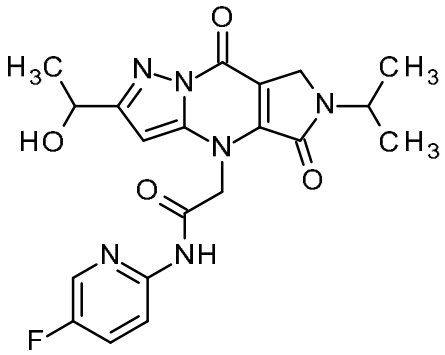
A una solución de 2-{2-etil-5,8-dioxo-6-[(±)-pirrolidin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida, clorhidrato (1:1) (50,0 mg, 105 µmol) (ejemplo 236) en *N*,*N*-dimetilformamida (750 µl) se agregó 2-isocianatopropano (12 µl, 130 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 h a rt. Se agregó otro equivalente de 2-isocianatopropano (12 µl, 130 µmol) y se agitó durante 1 h. La solución se desactivó con agua, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método F, gradiente C) para conseguir 8 mg (15% de rendimiento) del compuesto del título.

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,06 (dd, 6H), 1,23 (t, 3H), 2,10-2,22 (m, 2H), 2,63-2,73 (m, 3H), 3,24-3,31 (m, 1H), 3,34-3,39 (m, 1H), 3,43-3,58 (m, 2H), 3,68-3,80 (m, 1H), 4,35-4,47 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 5,46 (br s, 2H), 5,85 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H).

LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

Ejemplo 275

N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-{2-[(±)-1-hidroxietil]-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}acetamida



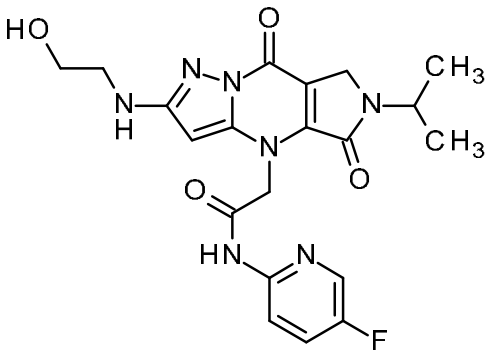
A una solución de 2-(2-acetil-6-isopropil-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-*a*]pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (200 mg, 0,47 mmol) (intermediario 06-04), en metanol (50 ml) se agregó $NaBH_4$ (35,5 mg, 0,94 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a rt durante 2 h. Tras la compleción de la reacción, se agregó agua y el solvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa [Columna: XBridge Prep C18 OBD Columna, 5 um, 19 x 150 mm, fase móvil A: agua (0,1% NH_4HCO_3), fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 20% B a 33% B en 8 min] para producir 13 mg (6% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 1,41 (d, 3H), 4,26-4,33 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,76-4,83 (m, 1H), 5,41 (d, 1H), 5,50-5,54 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,99-8,01 (m, 1H), 8,37-8,38 (m, 1H), 11,11 (br, 1H).

LC-MS (Método analítico M, 0-2,0 min 5-95% B, 2,0-2,6 min 95% B): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$.

Ejemplo 276

N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-{2-[(2-hidroxietil)amino]-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}acetamida



A una solución de 2-[2-{[2-(benciloxi)etil]amino}-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (50,0 mg, 93,7 µmol) (ejemplo 176) en etanol (2,5 ml) enjuagada con nitrógeno se agregó paladio sobre carbón activado (10% de pureza, 9,97 mg, 9,37 µmol). La solución se enjuagó con hidrógeno y se agitó durante 8 h. La mezcla de reacción se enjuagó con nitrógeno y se filtró a través de celite®. El filtrado se evaporó y el residuo se disolvió en algunas gotas de acetato de etilo. A la solución se agregó éter dietílico, el precipitado formado se recolectó por filtración y se secó al aire para conseguir 22 mg (51% de rendimiento) del compuesto del título.

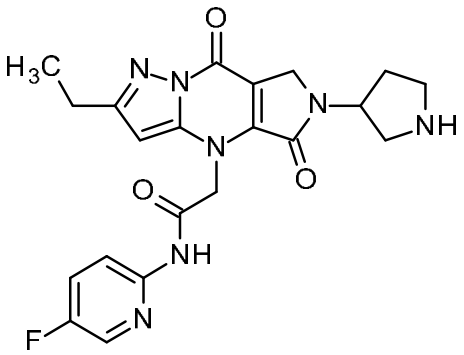
^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,22 (d, 6H), 3,22 (q, 2H), 3,52 (q, 2H), 4,24-4,34 (m, 3H), 4,69 (br t, 1H), 5,39 (br s, 2H), 5,68 (s, 1H), 6,19 (t, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,01 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,11 (s, 1H)

LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$.

El Ejemplo 236 se formó como una mezcla de dos enantiómeros. La Purificación Quiral (Instrumento: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000; Columna: Chiralpak IC 5µ 250x30mm; eluyente A: metanol + 0,1 Vol-% dietilamina (99%), eluyente B: etanol; Gradiente: isocrático 50% B; flujo 40 ml/min; UV: 254 nm) proporcionó el enantiómero 1 (Ejemplo 172) y enantiómero 2 (Ejemplo 173).

Ejemplo 277

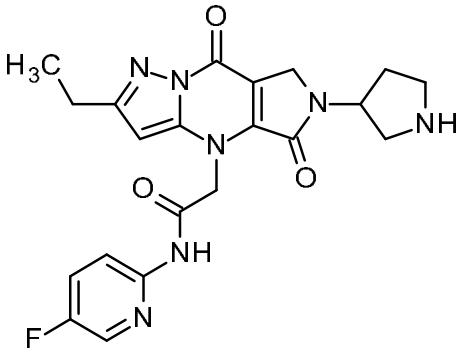
2-{2-etil-5,8-dioxo-6-[pirrolidin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]-pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (enantiómero 1)



e

Ejemplo 278

2-{2-etil-5,8-dioxo-6-[pirrolidin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (enantiómero 2)



La mezcla racémica de 2-{2-etil-5,8-dioxo-6-[(±)-pirrolidin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida, clorhidrato (1:1) (59,0 mg, 124 µmol) (ejemplo 236) se disolvió en 1,5 ml Diclormetano/Metanol (1:1) y los enantiómeros se separaron a través de HPLC preparativa quiral para conseguir 19 mg (35%) de 2-{2-etil-5,8-dioxo-6-[pirrolidin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (enantiómero 1) y 21 mg (38%) of 2-{2-etil-5,8-dioxo-6-[pirrolidin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (enantiómero 2)

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,23 (t, 3H), 1,87-2,16 (m, 2H), 2,62-2,73 (m, 3H), 2,82-3,00 (m, 2H), 3,02-3,13 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,58-4,70 (m, 1H),

5,36-5,53 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,70-7,77 (m, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,12 (br s, 1H).

HPLC analítica quiral (Instrumento: Agilent HPLC 1260; Columna: Chiralpak IC 3µ 100x4,6mm; eluyente A: metanol + 0,1 Vol-% dietilamina (99%), eluyente B: etanol; gradiente isocrático 50% B; flujo 1,4 ml/min; temperatura: 25°C; DAD: 254 nm):

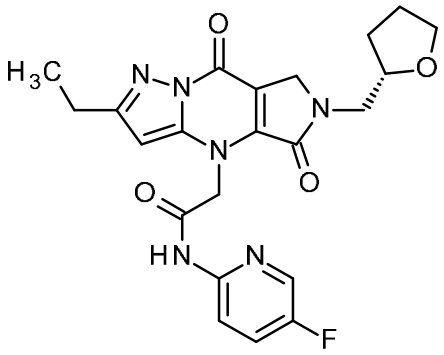
Enantiómero 1: R_t = 6,31 min; ee: > 99,9%

Enantiómero 2: R_t = 11,82 min; ee: > 99,9%

El Ejemplo 77 se formó como una mezcla de dos enantiómeros. La Purificación Quiral (Instrumento: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000; Columna: Chiralpak IC 5µm 250x30mm; eluyente A: metanol + 0,1 Vol-% dietilamina (99%), eluyente B: etanol; Gradiente: isocrático 50% B; flujo 40 ml/min; UV: 254 nm) proporcionó el S-Isómero (Ejemplo 279) y R-Isómero (Ejemplo 73).

Ejemplo 279

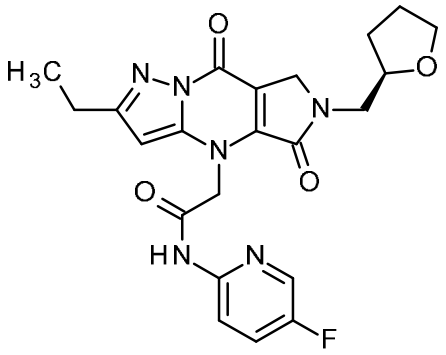
2-{2-etil-5,8-dioxo-6-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



e

Ejemplo 73

2-{2-etil-5,8-dioxo-6-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



La mezcla racémica de 2-{2-etil-5,8-dioxo-6-[(±)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (100 mg, 220 µmol) (ejemplo 77) se disolvió en 4,5 ml de Diclorometano/Metanol (1:1) y los enantiómeros se separaron a través de HPLC preparativa quiral para conseguir 32 mg (32%) of 2-{2-etil-5,8-dioxo-6-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida y 41 mg (41%) de 2-{2-etil-5,8-dioxo-6-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida.

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,23 (t, 3H), 1,47-1,58 (m, 1H), 1,75-1,99 (m, 3H), 2,69 (q, 2H), 3,44-3,53 (m, 1H), 3,56-3,69 (m, 2H), 3,75-3,82 (m, 1H), 4,06 (qd, 1H), 4,39-4,45 (m, 1H), 4,46-4,52 (m, 1H), 5,46 (br s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,11 (s, 1H)

HPLC analítica quiral (Instrumento: Agilent HPLC 1260; Columna: Chiralpak IC 3 µm 100x4,6mm; eluyente A: metanol + 0,1 Vol-% dietilamina (99%), eluyente B: etanol; gradiente isocrático 50% B; flujo 1,4 ml/min; temperatura: 25°C; DAD: 254 nm):

S-Isómero: R_t = 3,65 min; ee: 98,6%

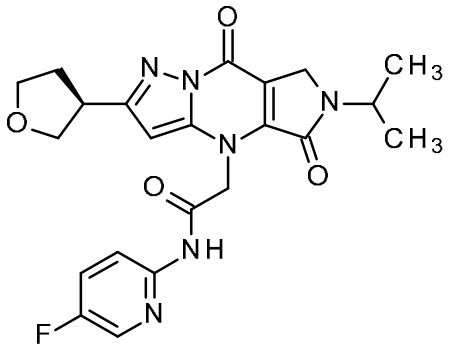
R-Isómero: R_t = 4,24 min; ee: 95,4%

El Ejemplo 228 se formó como una mezcla de dos enantiómeros. La Purificación quiral SFC (Columna: Lux C4 (21,2mm x 250mm, 5µm); eluyente A: metanol,

eluyente B: CO2, con 0,2% v/v modificador NH_3; Gradiente: isocrático 50% B; flujo 50 ml/min; UV: 233 nm) proporcionó el enantiómero 1 (Ejemplo 280) y enantiómero 2 (Ejemplo 281).

Ejemplo 280

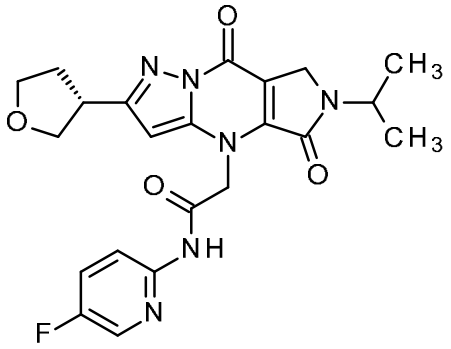
2-{5,8-dioxo-2-[oxolan-3-il]-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (enantiómero 1)



e

Ejemplo 281

2-{5,8-dioxo-2-[oxolan-3-il]-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (enantiómero 2)



La mezcla racémica de 2-{5,8-dioxo-2-[(±)-oxolan-3-il]-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (28,7 mg, 96% de pureza, 60,4 µmol) (ejemplo 228) se disolvió a 14

mg/ml en metanol y luego se purificó por SFC preparativa quiral para producir 13,4 mg (47%) de 2-{5,8-dioxo-2-[oxolan-3-il]-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (enantiómero 1) y 12,4 mg (43%) de 2-{5,8-dioxo-2-[oxolan-3-il]-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (enantiómero 2).

^{1}H RNM (500 MHz, Cloroformo-d) δ 1,33 (d, 6H), 2,16 - 2,25 (m, 1H), 2,37 - 2,46 (m, 1H), 3,65 - 3,75 (m, 1H), 3,85 - 3,96 (m, 2H), 4,04 (td, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,54 - 4,65 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 7,43 (ddd, 1H), 8,09 - 8,23 (m, 2H), 9,07 (s, 1H).

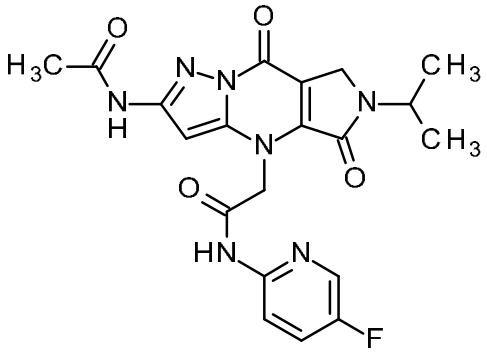
Análisis quiral SFC (Columna: Lux C4 (4,6mm x 250mm, 5µm); eluyente A: metanol, eluyente B: CO2, con 0,2% v/v modificador de NH_3; Gradiente: isocrático 50% B; flujo 4 ml/min; UV: 210-400 nm):

Enantiómero 1: R_t = 3,78 min; ee: 96,8%

Enantiómero 2: R_t = 3,19 min; ee: 99,8%

Ejemplo 282

2-[2-(acetilamino)-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



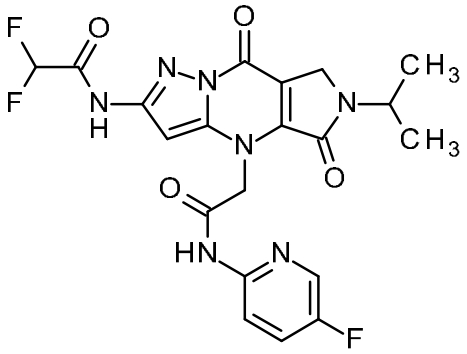
A una solución de 2-[2-amino-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida, clorhidrato (1:1) (50,0 mg, 125 µmol) (ejemplo 241) en *N*-metilpirrolidona (750 µl) se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (65 µl, 380 µmol) y cloruro de acetilo (9,3 µl, 130 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a rt. La mezcla se

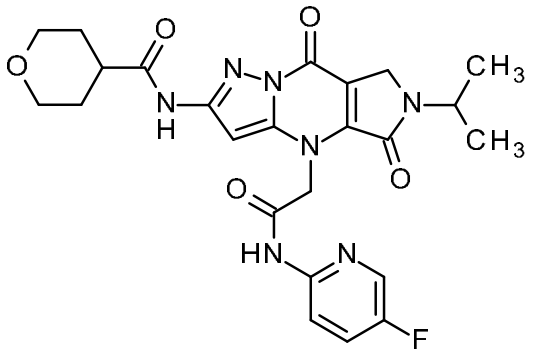
desactivó con agua y se purificó por HPLC preparativa (Método F, gradiente C) para producir 13,2 mg (23% de rendimiento) del compuesto del título.

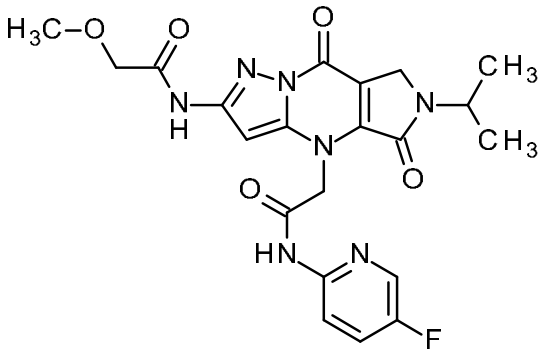
^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1,24 (d, 6H), 2,05 (s, 3H), 4,30 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 5,54 (br s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 7,92-8,07 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,04 (s, 1H), 11,15 (s, 1H)

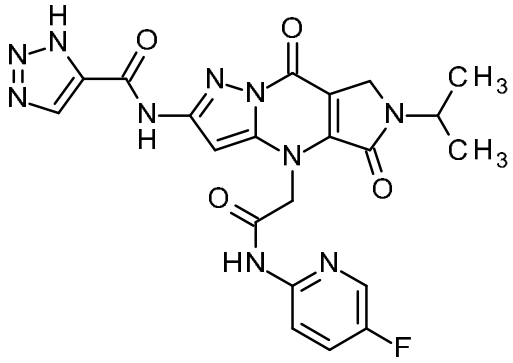
LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$.

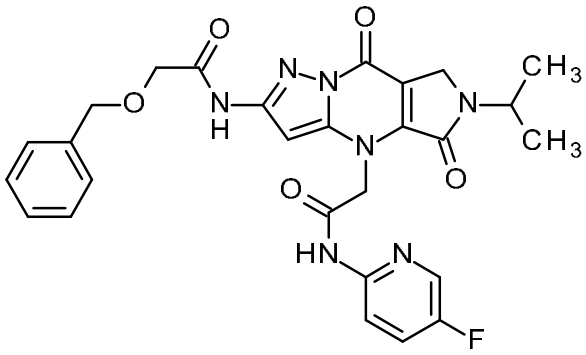
En analogía con el procedimiento descrito para el Ejemplo 282, se prepararon los siguientes ejemplos a partir de la amina apropiada y materiales de partida cloruro de acilo.

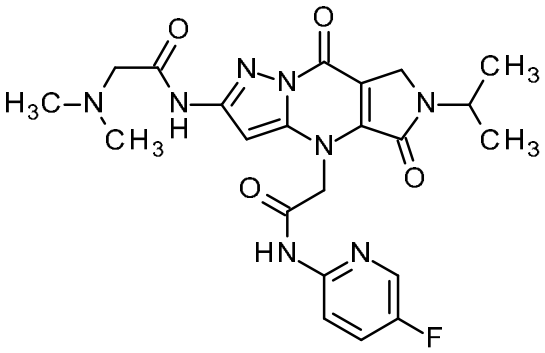
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
283	 **2,2–difluoro–N–[4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–il]acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 4,31 (quin, 1H), 4,39 (s, 2H), 5,58 (br s, 2H), 6,38 (t,1H), 6,88 (s, 1H), 7,71–7,78 (m, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,14 (s, 1H), 11,77–12,16 (m, 1 H).	Ejemplo 241 11% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,63 min; MS (ESIpos): m/z = 478 [M+H]+

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
284	 **N–[4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–il]tetrahidro–2H–piran–4–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 1,56–1,72 (m, 4H), 2,61–2,69 (m, 1H), 3,28–3,32 (m, 2H), 3,87 (dt, 2H), 4,26–4,35 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 5,54 (br s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,71–7,77 (m, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,06 (s, 1H), 11,09–11,21 (m, 1H)	Ejemplo 241 28% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
285	 **N–[4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–il]–2–metoxiacetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 3,33 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 4,30 (quin, 1H), 4,38 (s, 2H), 5,56 (br s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,71–7,78 (m, 1H), 7,94–8,06 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,87 (s, 1H), 11,15 (br s, 1H).	Ejemplo 241 41% LC-MS (Método analítico H): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$.

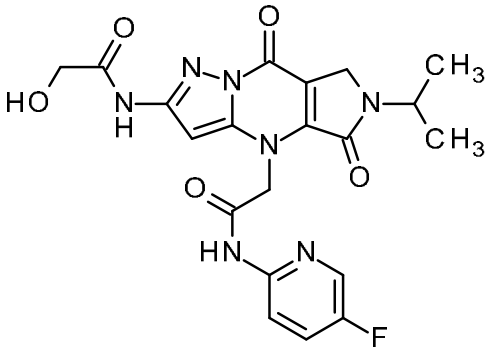
Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
286	 **N–[4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–il]–1H–1,2,3–triazole–5–carboxamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,25 (d, 6H), 4,31 (dt, 1H), 4,40 (s, 2H), 5,59 (br s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,01 (br d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,62 (br s, 1H), 11,18 (s, 1H), 11,26–11,51 (m, 1H), 15,26–15,97 (m, 1H)	Ejemplo 241 25% LC-MS (Método analítico G): R_t = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
287	 **2–(benciloxi)–N–[4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–il]acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 4,16 (s, 2H), 4,31 (dt, 6,62 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 5,56 (br s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,26–7,32 (m, 1H), 7,33–7,40 (m, 4H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,93 (s, 1H), 11,16 (s, 1H).	Ejemplo 241 38% LC-MS (Método analítico H): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 548 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
288	 **N–[4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–6–(propan–2–il)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–2–il]–N^2,N^2–dimetilglycinamida**	Ejemplo 241 9% LC-MS (Método J): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

<u>Ejemplo 289</u>

N-[4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il]-2-hidroxiacetamida



La solución preparada de 2-(benciloxi)-N-[4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il]acetamida (20,0 mg, 36,5 µmol) (ejemplo 287) en etanol (1,0 ml) se evaporó y se enjuagó con nitrógeno (3 ciclos). Luego se agregó paladio sobre

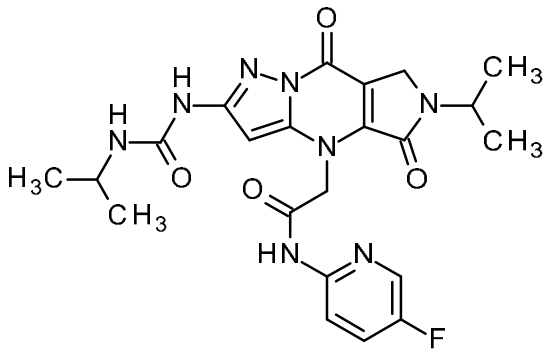
carbón (3,89 mg, 10% de pureza, 3,65 µmol) se agregó, el matraz se evaporó y se enjuagó con hidrógeno. La mezcla se agitó durante 14 h a temperatura ambiente y luego se filtró a través de un filtro empaquetado con celite. El celite se lavó con etanol y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió con algunas gotas de acetato de etilo y éter dietílico (15 ml) se agregaron a la solución. El precipitado formado se recolectó por filtración y se secó al aire para producir 3 mg (17% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método H): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 458 $[M+H]^+$

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,24 (br d, 6H), 4,03 (s, 2H), 4,30 (dt, 1H), 4,38 (s, 2H), 5,56 (br s, 3H), 6,83 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,99 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,54 (br s, 1H), 11,16 (br s, 1H).

Ejemplo 290

2-[5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-2-{[(propan-2-il)carbamoil]amino}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



A una solución de 2-[2-amino-5,8-dioxo-6-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (50,0 mg, 125 µmol) (ejemplo 241) en N,N-diisopropiletilamina (65 µl, 380 µmol) se agregó 2-isocianatopropano (25 µl, 250 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se agregó 2-isocianatopropano adicional (25 µl, 250 µmol) y la mezcla se agitó durante un adicional de 24 h a temperatura ambiente. Se agregó otra porción de 2-isocianatopropano (25 µl, 250 µmol) y la solución se agitó durante un adicional de 3 días. La solución se filtró y se purificó

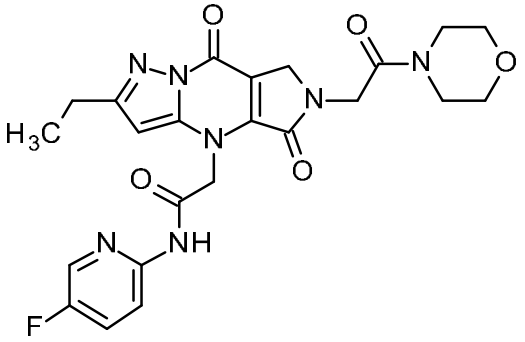
por HPLC preparativa (Método F, gradiente C) para producir 7,5 mg (11% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método H): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,10 (d, 6H), 1,23 (d, 6H), 3,75 (dq, 1H), 4,24-4,33 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 5,50 (br s, 2H), 6,48-6,56 (m, 2H), 7,71-7,78 (m, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 11,15 (s, 1H).

Ejemplo 291

2-{2-etil-6-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-N-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida

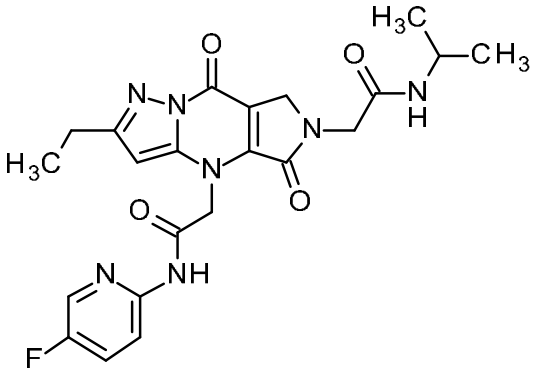


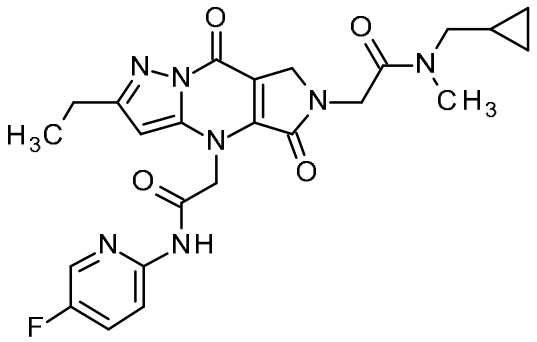
A una solución de ácido [2-etil-4-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetil}-5,8-dioxo-5,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il]acético (30,0 mg, 70,0 µmol) (intermediario 06-10) en *N*,*N*-dimetilformamida anhidra (750 µl) se agregó HATU (39,9 mg, 105 µmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (18 µl, 110 µmol). La solución se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se agregó morfolina (9,2 µl, 110 µmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con dimetil sulfóxido a volumen de 2 ml. El material residual se disolvió en acetonitrilo/agua (7:3) y se purificó con HPLC preparativa (Método D) para producir 16,8 mg (48% de rendimiento) del compuesto del título.

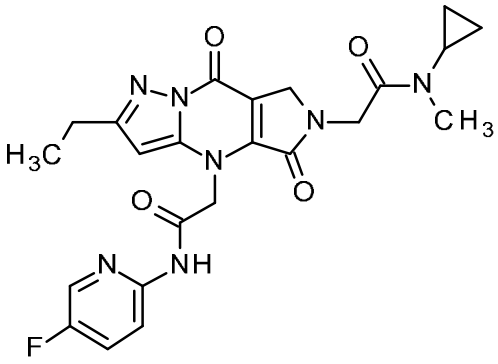
LC-MS (Método J): R_t = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$

^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,24 (t, 3H), 2,69 (q, 2H), 3,46 (br dd, 4H), 3,53-3,64 (m, 4H), 4,38 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,45 (br s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,11 (s, 1H).

En analogía con el procedimiento descrito para el Ejemplo 291, se prepararon los siguientes ejemplos a partir de la amina apropiada y materiales de partida ácido carboxílico.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
292	 **2–(2–etil–5,8–dioxo–6–{2–oxo–2–[(propan–2–il)amino]etil}–5,6,7,8–tetrahidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–4–il)–N–(5–fluoropiridin–2–il)acetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 1,06 (d, 6H), 1,23 (t, 3H), 2,69 (q, 2H), 3,84 (dq, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 5,46 (br s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,97–8,06 (m, 2H), 8,37 (d, 1H), 11,11 (s, 1H).	Intermediario 06-10 36% LC-MS (Método J): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
293	 **N–(ciclopropilmetil)–2–[2–etil–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il]–N–metilacetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,17–0,23 (m, 1H), 0,26–0,33 (m, 1H), 0,40–0,46 (m, 1H), 0,48–0,55 (m, 1H), 0,89–1,07 (m, 1H), 1,24 (t, 3H), 2,69 (q, 2H), 2,89 + 3,05 (s, 3H), 3,14–3,25 (m, 2H), 4,37 + 4,39 (s, 2H), 4,45 + 4,46 (s, 2H), 5,46 (br s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,74 (td, Hz, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,11 (s, 1H) (rotámeros presentes)	Intermediario 06-10 33% LC-MS (Método J): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$.

Ejemplo	Estándar Nombre IUPAC ^{1}H RNM	Síntesis del Rendimiento LC-MS
294	 **N–ciclopropil–2–[2–etil–4–{2–[(5–fluoropiridin–2–il)amino]–2–oxoetil}–5,8–dioxo–5,8–dihidro–4H–pirazolo[1,5–a]pirrolo[3,4–d]pirimidin–6(7H)–il]–N–metilacetamida** ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 0,80–0,88 (m, 3H), 1,24 (t, 4H), 2,70 (q, 2H), 2,77–2,80 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 5,45 (br s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,00 (br d,), 8,37 (d, 1H), 11,12 (br s, 1H).	Intermediario 06-10 22% LC-MS (Método J): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$.

SECCIÓN EXPERIMENTAL - ENSAYOS BIOLÓGICOS

Los ejemplos se analizaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se analiza más de una vez, los datos se informan como valores promedio o bien como mediana de los valores, donde

- el valor promedio, también denominado valor medio aritmético, representa la suma de los valores obtenidos dividido por el número de veces analizado, y
- la mediana del valor representa el número medio del grupo de valores cuando se califican en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor medio. Si el número de valores en el conjunto de datos es parejo, la mediana es la media aritmética de dos valores medios..

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizan más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o la mediana de los valores calculados con el uso de los conjuntos de datos obtenidos del análisis de una o más partidas de síntesis.

La actividad *in vitro* de los compuestos de la presente invención puede demostrarse en los siguientes ensayos:

1) Medición del calcio intracelular para evaluar la actividad como antagonista en los receptores P2X3 humanos (hP2X3 FLIPR)

Se usó un lector de placas con imágenes fluorescentes (estación FLEX/FLIPR; Molecular Devices) para monitorear los niveles de calcio intracelular usando el tinte de calcio-quelante Fluo-4 (Molecular Probes). Las longitudes de onda de excitación y emisión usadas para monitorear la fluorescencia fueron 470-495 nm y 515-575 nm, respectivamente. Las células 1312N1 de astrocitoma humano que expresan los receptores purinérgicos P2X3 (humanos) se colocaron en placas a una densidad de 15,000 células/pocillo en placas de 384 pocillos recubiertos con colágeno aproximadamente 20 horas antes de comenzar el ensayo. El día del ensayo, 20 µl de buffer de carga (solución salina equilibrada de Hank, HEPES 20 mM, $CaCl_2$ 0,5 mM, $MgCl_2$ 0,5 mM, 0,1% BSA, 5 mM probenecid, 10mM D-glucosa

monohidrato, 2µM de Fluo-4, y 5 unidades/ml, hexoquinasa, pH=7,4) se agregó y las células se cargaron con tinte durante 90 min a 37ºC. El sobrenadante de tinte se retiró y se reemplazó con 45µl de buffer de probenecid (solución salina equilibrada de Hank, 20 mM HEPES, 0,5 mM $CaCl_2$, 0,5 mM $MgCl_2$, 0,1% BSA, 5 mM probenecid, 10mM D-glucosa monohidrato, pH=7,4). Los compuestos experimentales se agregaron en un volumen de 5 µl y se dejó incubar durante 30 min a 37ºC. La concentración final de DMSO del ensayo es de 1%. El agonista, α,β-Me-ATP, se agregó en un volumen de 20 µl a una concentración que representa el valor de EC_{80}. La fluorescencia se midió para un intervalo de 90 segundos en intervalos de 2 segundos y se analizó en base al aumento en las unidades de fluorescencia relativas del pico (RFU) comparado con la fluorescencia basal. Se usó la fluorescencia del pico para determinar la respuesta al agonista obtenida en cada concentración del compuesto experimental por la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Respuesta} = 100*(RFU_{(\text{compuesto experimental})} - RFU_{(\text{control})})/(RFU_{(\text{DMSO})} - RFU_{(\text{control})})$$

Los ejemplos se evaluaron por triplicado por placa y los valores medios se graficaron en Excel XLFit para determinar los valores de IC_{50} en los receptores P2X3 humano y P2X2/3 humano, el porcentaje de inhibición máxima y los coeficientes de Hill.

2) Medición del calcio intracelular para evaluar la actividad como antagonista en los receptores P2X3 humanos (hP2X3 CHO)

La determinación de la actividad antagonista en el receptor P2X3 de los compuestos de la invención se realizó mediante el uso de una línea celular recombinante. Esta línea celular deriva originalmente de la línea celular de ovario de hámster chino (CHO) (Tjio J. H.; Puck T. T., 1958, J. Exp. Med. 108: 259-271). La línea celular se transfecta de manera estable con el receptor P2X3 humano y una fotoproteína sensible al calcio, fotina de mitocondria, que, después de la reconstitución con el cofactor coelenterazina, emite luz dependiendo de la unión el calcio [Bovolenta S, Foti M, Lohmer S, Corazza S., J Biomol Screen. 2007 Aug;

12(5):694-704]. La potencia de la señal de luminiscencia de fotina corresponde al nivel de activación del receptor tras la unión del agonista. Un inhibidor reduciría la señal dependiendo de su potencia y concentración. La bioluminiscencia se detectó con el uso de un luminómetro adecuado [Milligan G, Marshall F, Rees S, Trends in Pharmacological Sciences 17, 235-237 (1996)].

Procedimiento de Análisis:

El día antes del ensayo, las células se colocaron en placas en el medio de cultivo (DMEM/F12 (PAN, P04-41451), 10% FCS) en placas de microtitulación de 384 pocillos y se mantuvo en un incubador de células (96% de humedad, 5% v/v de CO_2, 30°C). El día del ensayo el medio se reemplazó por buffer de 2mM Ca-tirodo que contiene 5 µg/ml de coelenterazina. Las placas se incubaron durante 3 horas a 37 °C (96% humedad, 5% v/v de CO_2). Después de la incubación las sustancias experimentales en varias concentraciones se colocaron durante 10 minutos en los pocillos de la placa de microtitulación antes de agregar el agonista α,β-metilen-ATP a la concentración de EC_{50}. La señal de luz resultante se midió inmediatamente en el luminómetro.

3) y 4) Medición del calcio intracelular para comparar la actividad antagonista de en los receptores P2X3 humano (hP2X3 1321N1) y en los receptores P2X2/3 humanos (hP2X23 1321N1)

La comparación de la actividad antagonista en el receptor P2X3 contra el receptor P2X2/3 de los compuestos de la invención se realizó mediante el uso de líneas celulares recombinantes. Estas líneas celulares derivaron originalmente de la línea celular de astrocitoma humano 1312N1 (Macintyre EH, Pontén J, Vatter AE. Acta Pathol Microbiol Scand A. 1972;80(2):267-83). Las líneas celulares se transfectan de manera estable con receptores P2X3 homotriméricos formadores del receptor P2X3 humano o se co-transfectan con receptores P2X2 y P2X3 que forman receptores P2X2/3 heterotriméricos. La estimulación de los receptores con el agonista ATP conduce a un cambio conformacional de los receptores y al influjo de iones de calcio extracelulares a través del canal de iones abiertos. El calcio citoplasmático transitorio se detecta a través del tinte sensible al calcio Fluo8. La potencia de la señal de fluorescencia de Fluo8 corresponde al nivel de activación del receptor. Un inhibidor reduciría la señal dependiendo de su potencia y

concentración. La fluorescencia se midió por el uso de un lector de fluorescencia adecuado.

Procedimiento de Análisis:

El día antes del ensayo, las células se colocaron en placas en el medio de cultivo (DMEM alta glucosa, 10% FCS, 1% aminoácidos no esenciales MEM, 4mM Glutamax) en placas de microtitulación de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina y se mantuvo en un incubador de células (96% de humedad, 5% v/v de CO_2, 37°C). El día del ensayo el medio se intercambió por Fluo8 que contiene buffer y se incubó durante 60 minutos. Los compuestos experimentales se agregaron en varias concentraciones y las placas se incubaron durante 10 minutos. En el lector de fluorescencia se realizó una medición basal de 3 segundos y el agonista ATP se aplicó a la concentración de EC_{50} del respectivo receptor durante la medición de fluorescencia constante durante 120 segundos.

Resultados:

Ejemplo No.	**1) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)**	**2) hP2X3 IC_{50} [nM] (CHO)**	**3) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)**	**4) hP2X2/3 IC_{50} [nM] (1321N1)**	**Selectividad hP2X23/hP2X3* (1321N1)**
1	22	35	35	4900	138
2	219	135	185	>22000	>119
3	32	147	37	2850	78
4	147	345	177	9600	54
5	nd	65	27	7700	282
6	13	75	19	1750	95
7	28	71	48	8000	167
8	50	51	48	3650	76
9	107	220	263	>19900	>76
10	24	38	317	> 32000	> 101
11	376	750	657	Y>20600	>31
12	59	110	225	8800	39
13	21	51	27	5650	212
14	30	60	59	11500	194

Ejemplo No.	1) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	2) hP2X3 IC_{50} [nM] (CHO)	3) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC_{50} [nM] (1321N1)	Selectividad hP2X23/hP2X3* (1321N1)
15	21	49	53	4650	88
16	100	320	>16600	> 100000	> 6
17	31	72	53	>18100	>345
18	69	106	124	2500	20
19	379	430	740	8050	11
20	312	375	537	>22000	>41
21	164	180	233	12400	53
22	56	81	82	2850	35
23	80	64	153	>20550	>11134
24	35	60	76	10000	132
25	10	23	11	7150	624
26	22	20	46	2450	54
27	95	118	205	>21000	>102
28	146	305	410	12250	30
29	62	41	36	4150	115
30	344	170	393	>21500	>55
31	130	120	277	> 32000	> 116
32	139	121	170	12000	71
33	276	165	297	>21500	>72
34	4	nd	nd	nd	nd
35	12	20	16	5650	353
36	34	44	57	>20950	>368
37	82	135	200	> 32000	> 160
38	161	175	627	> 21000	> 34
39	14	29	25	7550	308
40	20	26	31	>23500	>758
41	55	51	82	> 32000	> 393
42	35	nd	nd	nd	nd
43	19	20	31	6500	213

Ejemplo No.	1) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	2) hP2X3 IC_{50} [nM] (CHO)	3) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC_{50} [nM] (1321N1)	Selectividad hP2X23/hP2X3* (1321N1)
44	16	39	34	8200	241
45	377	394	370	> 32000	> 86
46	28	59	36	14000	385
47	1221	1100	nd	nd	nd
48	182	555	263	8100	31
49	23	62	33	3900	119
50	117	215	155	8700	56
51	311	160	253	11550	46
52	52	43	71	>23000	> 324
53	133	195	200	>22000	>110
54	215	155	263	> 32000	> 122
55	104	195	117	10800	93
56	nd	73	185	9950	54
57	nd	125	265	> 32000	> 121
58	nd	24	36	9850	277
59	nd	83	145	13000	90
60	nd	105	480	>19800	>41
61	nd	695	1933	>23000	>12
62	nd	55	240	5150	21
63	nd	355	370	7400	20
64	nd	430	433	> 32000	> 74
65	nd	200	207	10500	51
66	nd	81	56	5450	98
67	nd	185	217	6350	29
68	nd	17	10	1665	160
69	nd	8	4	1700	447
70	nd	16	36	1800	51
71	nd	111	125	>23000	>184
72	nd	120	235	> 32000	> 136

Ejemplo No.	1) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	2) hP2X3 IC_{50} [nM] (CHO)	3) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC_{50} [nM] (1321N1)	Selectividad hP2X23/hP2X3* (1321N1)
73	nd	122	104	9500	91
74	nd	570	437	> 32000	> 73
75	nd	29	89	4400	50
76	nd	470	1667	>21500	>13
77	nd	102	185	9050	49
78	nd	21	62	6100	98
79	nd	94	61	4800	79
80	nd	32	63	1955	31
81	nd	103	42	2600	61
82	nd	6	8	1875	239
83	nd	370	665	> 32000	> 48
84	nd	1403	nd	nd	nd
85	nd	4	6	1950	328
86	nd	70	140	2350	17
87	nd	1645	nd	nd	nd
88	nd	115	56	>23500	>423
89	nd	64	135	6550	49
90	nd	94	130	3450	27
91	nd	27	33	1900	58
92	nd	64	26	5050	192
93	nd	6	8	2350	295
94	nd	290	410	>23000	>56
95	nd	178	273	>22500	>82
96	nd	20	26	8800	345
97	nd	66	47	9750	207
98	nd	8	12	2600	211
99	nd	21	15	9100	607
100	nd	52	20	4850	243
101	nd	28	13	6950	535

Ejemplo No.	1) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	2) hP2X3 IC_{50} [nM] (CHO)	3) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC_{50} [nM] (1321N1)	Selectividad hP2X23/hP2X3* (1321N1)
102	nd	114	81	>22500	>278
103	nd	143	nd	nd	nd
104	nd	69	120	>32000	>267
105	nd	78	92	>32000	>348
106	nd	69	46	10450	227
107	nd	18	17	5000	294
108	nd	18	16	3200	200
109	nd	133	280	>32000	>114
110	nd	7	12	3050	254
111	nd	225	nd	nd	nd
112	nd	17	11	2550	232
113	nd	113	nd	nd	nd
114	nd	17	76	7550	99
115	nd	205	nd	nd	nd
116	nd	585	nd	nd	nd
117	nd	27	nd	6150	nd
118	nd	131	nd	nd	nd
119	nd	470	nd	nd	nd
120	nd	5	nd	345	nd
121	nd	51	nd	1157	nd
122	nd	94	nd	nd	nd
123	nd	21	nd	nd	nd
124	nd	10	nd	nd	nd
125	nd	240	nd	nd	nd
126	nd	57	nd	nd	nd
127	nd	43	nd	nd	nd
129	nd	53	nd	nd	nd
130	nd	14	nd	nd	nd
131	nd	14	nd	nd	nd

Ejemplo No.	1) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	2) hP2X3 IC_{50} [nM] (CHO)	3) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC_{50} [nM] (1321N1)	Selectividad hP2X23/hP2X3* (1321N1)
132	nd	18	nd	nd	nd
133	nd	22	nd	nd	nd
135	40	59	119	6850	58
136	nd	56	nd	nd	nd
137	nd	155	nd	nd	nd
138	56	32	86	9150	107
139	237	420	400	> 32000	> 80
140	57	55	115	> 20900	> 183
141	125	nd	nd	nd	nd
142	nd	11	7	1140	165
143	nd	20	34	6600	197
144	nd	36	nd	nd	nd
145	nd	33	nd	nd	nd
146	nd	97	124	6950	56
147	nd	225	nd	nd	nd
148	nd	225	nd	nd	nd
149	nd	11	13	2115	169
150	nd	12	16	2250	139
151	nd	6	5	580	106
152	nd	9	4	1460	328
153	nd	10	6	2350	408
154	nd	21	8	765	96
155	nd	19	4	3850	987
156	nd	12	4	295	78
157	nd	26	54	>32000	>593
158	nd	10	3	1400	424
159	nd	13	3	1800	581
160	nd	16	6	2200	367
161	nd	24	nd	1350	nd

Ejemplo No.	1) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	2) hP2X3 IC_{50} [nM] (CHO)	3) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC_{50} [nM] (1321N1)	Selectividad hP2X23/hP2X3* (1321N1)
162	nd	6	nd	1200	nd
163	nd	398	nd	nd	nd
164	nd	20	nd	3700	nd
165	nd	13	nd	1460	nd
166	nd	5	nd	nd	nd
167	nd	36	18	2300	128
168	nd	17	9	2350	250
169	nd	108	120	>20750	>173
170	nd	59	120	>20400	>170
171	nd	27	33	4900	148
172	nd	35	42	6350	150
173	nd	58	104	8900	85
174	nd	59	nd	nd	nd
175	nd	73	37	6950	190
176	nd	88	68	7700	114
177	nd	30	29	11500	397
178	nd	14	2	2200	917
179	nd	120	nd	nd	nd
180	nd	175	170	>32000	>188
181	nd	63	32	5550	173
182	nd	109	165	> 32000	> 194
183	nd	23	20	2300	118
184	nd	38	46	3200	70
185	nd	22	40	3350	84
186	nd	124	1850	> 32000	> 17
187	nd	21	21	2300	112
188	nd	91	120	> 32000	> 267
189	nd	35	81	>23500	>291
190	nd	10	16	5900	361

Ejemplo No.	1) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	2) hP2X3 IC_{50} [nM] (CHO)	3) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC_{50} [nM] (1321N1)	Selectividad hP2X23/hP2X3* (1321N1)
191	nd	29	27	> 32000	> 1199
192	nd	56	37	>19600	>530
193	nd	155	125	>22500	>180
194	nd	18	9	3200	368
195	nd	20	22	8900	399
196	nd	10	15	4150	277
197	nd	19	34	9800	291
198	nd	35	16	9300	581
199	nd	11	5	7000	1321
200	nd	44	38	3950	105
201	nd	37	nd	3875	nd
202	nd	135	nd	nd	nd
203	nd	25	nd	nd	nd
204	nd	36	nd	nd	nd
205	nd	17	nd	5000	nd
206	nd	47	nd	nd	nd
207	nd	17	nd	2675	nd
208	nd	28	nd	nd	nd
209	nd	123	nd	nd	nd
210	nd	28	nd	nd	nd
211	nd	26	nd	nd	nd
212	nd	22	nd	nd	nd
213	nd	93	nd	nd	nd
214	nd	22	nd	6450	nd
215	nd	63	nd	nd	nd
216	nd	20	nd	5600	nd
217	nd	70	nd	nd	nd
218	nd	15	nd	11467	nd
219	nd	180	nd	nd	nd

Ejemplo No.	1) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	2) hP2X3 IC_{50} [nM] (CHO)	3) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC_{50} [nM] (1321N1)	Selectividad hP2X23/hP2X3* (1321N1)
220	nd	45	nd	nd	nd
221	nd	30	nd	nd	nd
222	nd	15	nd	1350	nd
223	nd	23	56	8925	158
224	nd	145	nd	nd	nd
225	nd	37	67	> 32000	> 481
226	nd	22	39	3050	78
227	nd	24	71	9300	132
228	nd	95	20	>23500	>1175
229	nd	39	27	>32000	>1185
230	nd	115	nd	nd	nd
231	nd	95	nd	>23500	nd
232	nd	53	nd	nd	nd
233	nd	335	1063	> 32000	> 30
234	nd	125	370	> 32000	> 86
235	nd	155	340	> 66000	> 194
236	nd	615	1280	> 32000	> 25
237	nd	1950	nd	nd	nd
238	nd	550	650	> 32000	> 49
239	nd	220	650	> 32000	> 49
240	nd	628	1267	> 32000	> 25
241	nd	625	nd	nd	nd
242	nd	585	nd	nd	nd
243	nd	230	nd	nd	nd
244	nd	330	280	7900	28
245	nd	425	345	>21000	>61
246	nd	830	2200	> 32000	> 15
247	nd	360	937	> 32000	> 34
248	nd	185	740	> 32000	> 43

Ejemplo No.	1) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	2) hP2X3 IC_{50} [nM] (CHO)	3) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC_{50} [nM] (1321N1)	Selectividad hP2X23/hP2X3* (1321N1)
249	nd	305	109	9200	85
250	nd	162	118	4300	36
251	nd	235	195	> 32000	> 164
252	nd	460	350	> 32000	> 91
253	nd	493	793	> 32000	> 40
254	nd	1153	nd	nd	nd
255	nd	400	440	11300	26
256	nd	42	53	1590	30
257	nd	54	57	660	12
258	nd	66	52	1080	21
259	nd	33	71	1170	16
260	nd	108	141	>20650	>146
261	nd	41	39	5550	142
262	nd	127	nd	nd	nd
263	nd	35	25	4700	191
264	nd	36	17	7400	427
265	nd	533	470	> 32000	> 68
266	nd	270	317	> 32000	> 101
267	nd	557	325	8000	25
268	nd	580	nd	nd	nd
269	nd	1500	nd	nd	nd
270	nd	29	57	6650	118
271	nd	81	36	>20500	>569
272	nd	433	610	> 32000	> 52
273	nd	565	nd	nd	nd
274	nd	187	125	> 32000	> 256
275	nd	173	210	> 32000	> 152
276	nd	130	91	>20200	>223
277	nd	150	110	7300	66

Ejemplo No.	1) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	2) hP2X3 IC_{50} [nM] (CHO)	3) hP2X3 IC_{50} [nM] (1321N1)	4) hP2X2/3 IC_{50} [nM] (1321N1)	Selectividad hP2X23/hP2X3* (1321N1)
278	nd	650	675	> 32000	> 47
279	nd	210	270	>23000	>85
280	nd	57	nd	nd	nd
281	nd	42	nd	nd	nd
282	nd	110	323	> 32000	> 99
283	nd	165	347	> 32000	> 92
284	nd	57	47	9350	201
285	nd	110	143	12000	84
286	nd	22	33	8200	248
287	nd	32	48	1800	38
289	nd	245	587	>32000	>55
290	nd	115	105	4650	44
291	nd	415	nd	nd	nd
292	nd	112	120	>32000	>267
293	nd	240	nd	nd	nd
294	nd	247	nd	nd	nd

*: para selectividad los cálculos de los datos en la columna 4) se usaron para hP2X2/3 y los datos en la columna 3) para hP2X3