

MEMORIA DESCRIPTIVA

La activación de NF- κ B inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) juega un papel central en el sistema inmunológico y las respuestas inflamatorias. La proteína 1 que interactúa con el receptor (RIP1) es un transductor de señal multifuncional involucrado en la mediación de la activación, apoptosis y necroptosis del factor nuclear κ B (NF- κ B). La actividad quinasa de RIP1 participa de manera crítica en la mediación de la necroptosis, una vía de muerte celular necrótica independiente de la caspasa. Holler y col. Nat Immunol 2000; 1: 489–495; Degterev y col. Nat Chem Biol 2008; 4: 313–321.

La necroptosis juega un papel en diversas formas patológicas de muerte celular, que incluyen lesión cerebral isquémica, enfermedades neurodegenerativas e infecciones virales. Dunai, et al., diciembre de 2011, Pathol. Oncol. Res.: POR 17 (4): 791–800. La necrostatina-1 (Nec-1), un inhibidor de molécula pequeña de la actividad de la quinasa RIP1, puede bloquear la necroptosis. Degterev y col. Nat Chem Biol 2005; 1: 112-119.

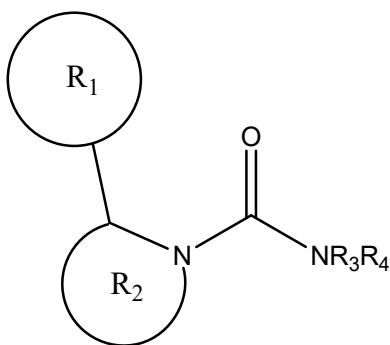
RIP1 puede contribuir a la resistencia a la inmunoterapia D-1 (p. Ej., Manguso et al., 2017 Nature 547, 413-418) y puede actuar como una quinasa de punto de control que gobierna la inmunidad tumoral (p. Ej., Wang et al, Cancer Cell 34, 757-774, 12 de noviembre, 2018).

Las publicaciones de patentes relacionadas incluyen: US 9974762, US 10092529, US6756394, US8278344, US2012122889, US2009099242, US2010317701, US2011144169, US20030083386, US20120309795, WO2009023272, WO2010075290, WO2020121007556441.

Resumen de la invención

La invención proporciona compuestos que son inhibidores de necrosis, ferroptosis, proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor humano (RIP1) o indicaciones relacionadas, y profármacos de los mismos, que se hidrolizan, típicamente en el intestino o la sangre, para producir los inhibidores correspondientes. Los inhibidores proporcionan una estabilidad metabólica inesperadamente excepcional, evidenciada por los datos del microsoma hepático y los datos de PK.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto que es un inhibidor de necrosis, ferroptosis, RIP1 humana o indicaciones relacionadas, o sulfonamida o profármaco del mismo,



el compuesto de estructura:

en que:

R₁ es un resto cíclico o heterocíclico C3-C14, particularmente sustituido o no sustituido, cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo C3-C9 heteroátomo 0-3; o arilo C5-C14 de 0-3 heteroátomos sustituido o no sustituido;

R₂ es un resto heterocíclico C3-C14, particularmente sustituido o no sustituido, cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo C3-C9 de 1-3 heteroátomos; o arilo C5-C14 de 1-3 heteroátomos sustituido o no sustituido; y

R₃ y R₄ son independientemente H, sustituido o no sustituido, hidrocarbilo heteroátomo 0-3 o heteroátomo sustituido, en el que R₃ y R₄ están opcionalmente unidos para formar un anillo de 3-8 miembros con 1-3 heteroátomos: N o N / S / O;

en el que si R₃ es H, R₄ es distinto de H o fenilo (excluyendo el cmpd 17 del documento US2012122889); o una sulfonamida correspondiente del compuesto de amida, o una sal, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del compuesto o sulfonamida correspondiente.

En realizaciones:

R₁ es (a) fenilo sustituido o no sustituido;

(b) 2-, 3- o 4-piridina sustituida o no sustituida;

(c) naftilo sustituido o no sustituido o 3-azanaftilo;

(d) ciclohexilo, ciclopentilo 0-3 heteroátomo sustituido o no sustituido; o

(e) ciclopenteno o ciclopentadieno 0-3 heteroátomo sustituido o no sustituido;

R₁ está sustituido o no sustituido: fenilo, ciclohexilo, furano, tiofeno o azol;

R₁ está sustituido o no sustituido: fenilo o ciclohexilo;

R₁ es fenilo sustituido o no sustituido;

R₁ está sustituido con flúor (por ejemplo, 3,5 difluorofenilo) o fenilo no sustituido;

R₂ es un anillo C3-C6 saturado o insaturado sustituido o no sustituido con 1-3 heteroátomos: N o N y N / S / O;

R₂ es un anillo saturado C3-C6 sustituido o no sustituido con 1-3 heteroátomos: N o N y N / S / O:

N, p. Ej. aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina;

N y O, p. Ej. oxaziridina, isoxaziridina, oxazetidina, oxazolidina, oxazinano;

N y S, p. Ej. tiaziridina, tiazetidina, tiazolidina, tiazinano;

N y N, p. Ej. diaziridina, diazetidina, diazolidina (pirazolidina), diazinano;

R₂ es un anillo insaturado C3-C6 sustituido o no sustituido que comprende 1-3 heteroátomo (s): N o N y N / S / O:

N, p. Ej. pirrol, dihidropirrol, piridina, dihidropiridina, tetrahidropiridina;

N y N / S / O, p. Ej. azol (por ejemplo, pirazol, dihidropirazol, imidazol, triazol, tetrazol, pentazol, oxazol, isoxazol, tiazol o isotiazol), pirimidina, oxazina, tiazina, triazina, ozadiazina, tiadiazina;

R₂ es un anillo C5 saturado o insaturado sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo o arilo) con 1-3 heteroátomos: N o N y N / S / O;

R₂ es pirrolidina, dihidropirazol o isoxazolidina.;

R₃ y R₄ no están enlazados, R₃ es H o alquilo C1-C4 y R₄ es un resto cíclico o heterocíclico C3-C14, particularmente sustituido o no sustituido, cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo C3-C9 heteroátomo 0-3; o sustituido o no sustituido, 0-3 heteroátomo arilo C5-C14;

R₃ y R₄ no están enlazados, R₃ es H o Me y R₄ es un anillo C4-C9 de 0-3 heteroátomo sustituido o no sustituido;

R₃ y R₄ no están enlazados, R₃ es H o Me y R₄ es cicloalquilo C4-6 o pirrolidina;

R₃ y R₄ están unidos para formar un anillo de 4-8 miembros que comprende 1-3 heteroátomos: N o N y N / S / O;

R₃ y R₄ están unidos para formar un anillo heterocicloalquilo que contiene N de 4-6 miembros, opcionalmente fusionado a un segundo anillo (por ejemplo, fenilo, para formar, por ejemplo, isoindolina);

R₃ y R₄ están enlazados para formar un anillo heterocicloalquilo que contiene N de 4-6 miembros enlazado a través de un enlazador L (por ejemplo, -CH₂-, -O-, -CH-) a R₅ donde R₅ es un C3- Resto cíclico o heterocíclico C14, particularmente sustituido o no sustituido, cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo C3-C9 heteroátomo 0-3; o arilo C5-C14 de 0-3 heteroátomos sustituido o no sustituido;

L es -CH₂-.

L es -O-;

L es -CH-;

R₅ es (a) fenilo sustituido o no sustituido;

(b) 2-, 3- o 4-piridina sustituida o no sustituida;

(c) naftilo sustituido o no sustituido o 3-azanaftilo;

(d) ciclohexilo, ciclopentilo 0-3 heteroátomo sustituido o no sustituido; o

(e) ciclopenteno o ciclopentadieno 0-3 heteroátomo sustituido o no sustituido;

R₅ está sustituido o no sustituido: fenilo, ciclohexilo, furano, tiofeno o azol;

R₅ está sustituido o no sustituido: fenilo o ciclohexilo;

R₅ es fenilo sustituido o no sustituido;

R₅ está sustituido con flúor (por ejemplo, 3,5 difluorofenilo) o fenilo no sustituido; y / o el compuesto comprende una estructura de la Tabla 1.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto sujeto en forma de dosificación unitaria y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición objeto en la fabricación de un medicamento para inhibir la necrosis, ferroptosis y / o proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor humano (RIP1), en una persona que lo necesite.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto o composición objeto para su uso en la inhibición de la necrosis, ferroptosis y / o proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor humano (RIP1), en una persona que lo necesite, o en la fabricación de un medicamento para RIP1 en una persona que lo necesite.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para inhibir necrosis, ferroptosis y / o proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor humano (RIP1), que comprende administrar a una persona que lo necesite un compuesto o composición en cuestión.

En realizaciones, las indicaciones relacionadas son tales como lesión cerebral, enfermedades neurodegenerativas, infecciones virales, tolerancia inmunitaria y cáncer, p. promover la inmunidad tumoral en el cáncer de páncreas y el melanoma.

La invención abarca todas las combinaciones de las realizaciones particulares enumeradas en este documento, como si cada combinación se hubiera enumerado laboriosamente.

Descripción de realizaciones particulares de la invención.

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en este documento son solo para fines ilustrativos y que se sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos, a los expertos en la técnica y se incluirán dentro del espíritu y alcance de esta solicitud y el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en este documento se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado seleccionado de grupos hidrocarbonados saturados lineales y ramificados de 1-18, o 1-12, o 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen metilo, etilo, 1-propilo o n-propilo ("n-Pr"), 2-propilo o isopropilo ("i-Pr"), 1-butilo o n-butilo ("n-Bu"), 2-metil-1-propilo o isobutilo ("i-Bu"), 1-metilpropilo o s-butilo ("s-Bu") y 1,1-dimetiletilo o t-butilo ("t-Bu"). Otros ejemplos del grupo alquilo incluyen 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo,

2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3 grupos -pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo y 3,3-dimetil-2-butilo.

Alquilo inferior significa 1-8, preferiblemente 1-6, más preferiblemente 1-4 átomos de carbono; alqueno o alquino inferior significa 2-8, 2-6 o 2-4 átomos de carbono.

El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarbonado seleccionado entre grupos hidrocarbonados lineales y ramificados que comprenden al menos un doble enlace $C=C$ y de 2-18, o 2-12, o 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alqueno se pueden seleccionar entre etenilo o vinilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, 2-metilbuta-1,3-dieno, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo y hexa-1,3- grupos dienilo.

El término "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo seleccionado entre un grupo hidrocarburo lineal y ramificado, que comprende al menos un triple enlace $C\equiv C$ y de 2-18, o 2-12, o 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquino incluyen grupos etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado seleccionado entre grupos hidrocarbonados cíclicos saturados y parcialmente insaturados, que comprenden grupos monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, bicíclicos y tricíclicos). Por ejemplo, el grupo cicloalquilo puede ser de 3 a 12, de 3 a 8 o de 3 a 6 átomos de carbono. Incluso, además, por ejemplo, el grupo cicloalquilo puede ser un grupo monocíclico de 3-12, o 3-8, o 3-6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex Grupos -2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen aquellos que tienen 7-12 átomos en el anillo dispuestos como un anillo de bicicleta seleccionados entre [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] y [6,6] sistemas de anillo, o como un anillo bicíclico con puente seleccionado entre biciclo [2.2.1] heptano, biciclo [2.2.2] octano y biciclo [3.2.2] nonano. El anillo puede estar saturado o tener al menos un doble enlace (es decir, parcialmente insaturado), pero no está completamente conjugado y no es aromático, como se define aquí aromático.

El término "arilo" aquí se refiere a un grupo seleccionado de: anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, fenilo; sistemas de anillos bicíclicos tales como sistemas de anillos bicíclicos de 7-12 miembros en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, seleccionado, por ejemplo, entre naftaleno, indano y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina; y sistemas de anillos tricíclicos tales como sistemas de anillos tricíclicos de 10-15 miembros en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

Por ejemplo, el grupo arilo se selecciona de anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados a un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, siempre que el punto de

unión está en el anillo aromático carbocíclico cuando el anillo aromático carbocíclico está fusionado con un anillo heterocíclico, y el punto de unión puede estar en el anillo aromático carbocíclico o en el grupo cicloalquilo cuando el anillo aromático carbocíclico está fusionado con un grupo cicloalquilo. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a F, Cl, Br o I.

El término "heteroalquilo" se refiere a alquilo que comprende al menos un heteroátomo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo seleccionado de:

Anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 miembros que comprenden 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos restantes del anillo carbono;

Anillos bicíclicos de 8 a 12 miembros que comprenden 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos restantes del anillo carbono y en los que al menos un anillo es aromático y al menos un heteroátomo está presente en el anillo aromático; y

Anillos tricíclicos de 11 a 14 miembros que comprenden 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos restantes del anillo carbono y en los que al menos un anillo es aromático y al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

Por ejemplo, el grupo heteroarilo incluye un anillo aromático heterocíclico de 5 a 7 miembros condensado con un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para tales sistemas de anillos heteroarilo bicíclicos condensados en los que solo uno de los anillos comprende al menos un heteroátomo, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo cicloalquilo.

Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es más de 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1.

Los ejemplos del grupo heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, (numerados desde la posición de enlace asignada prioridad 1) piridilo (tal como 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo), cinolinilo, pirazinilo, 2,4- pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,4-imidazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, triazinilo, benztienilo, furilo, benzofurilo, benzoimidazolilo, isoindol, filoinilo, indolilino piridazinilo, pirrolilo, triazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazolilo, pirrolopiridinilo (como 1H-pirrol [2,3-b] piridin-5-ilo), pirazolopiridinilo (como 1H-pirazolo [3,4-b] piridin-5- il), benzoxazolilo (como benzo [d] oxazol-6-ilo), pteridinilo, purinilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5- diazolilo, 1-oxa-

3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridinilo, benzotiazolilo (tal como benzo [d] tiazol-6-ilo), indazolilo (tal como 1H-indazol-5-ilo) y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina.

El término "heterocíclico" o "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un anillo seleccionado entre anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, saturados y parcialmente insaturados de 4 a 12 miembros que comprenden al menos un átomo de carbono además de 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. "Heterociclo" también se refiere a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S fusionado con cicloalquilo de 5, 6 y / o 7 miembros, anillo carbocíclico aromático o heteroaromático, siempre que el punto de unión esté en el anillo heterocíclico cuando el anillo heterocíclico esté fusionado con un anillo carbocíclico aromático o heteroaromático, y que el punto de unión pueda estar en el cicloalquilo o anillo heterocíclico cuando el anillo heterocíclico esté fusionado con cicloalquilo.

"Heterociclo" también se refiere a un anillo espirocíclico alifático que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, siempre que el punto de unión sea en el anillo heterocíclico. Los anillos pueden estar saturados o tener al menos un doble enlace (es decir, parcialmente insaturado). El heterociclo puede estar sustituido con oxo. El punto de unión puede ser carbono o heteroátomo en el anillo heterocíclico. Un heterocilo no es un heteroarilo como se define en este documento.

Los ejemplos del heterociclo incluyen, pero no se limitan a, (numerados desde la posición de enlace asignada a la prioridad 1) 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2,5-piperazinilo, piranilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, oxiranilo, aziridinilo, tiranilo, azetidino, oxetanilo, tiennilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, 1,4-oxatianilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1, 4-tiazepanilo y 1,4-diazepanilo 1,4-ditianilo, 1,4-azatianilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranil 1, 2-pirolinilo, -pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, di tianilo, ditiolanilo, pirazolidinilimidazolinilo, pirimidinonilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, 3-azabicyclo [3.1.0] hexanilo, 3-azabicyclo [4.1.0] heptanilo y azabicyclo [2.2.2] hexanilo. El heterociclo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más restos oxo, tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

El término "anillo condensado" en este documento se refiere a un sistema de anillo policíclico, por ejemplo, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico, en el que dos anillos comparten sólo dos átomos de anillo y un enlace en común. Los ejemplos de anillos condensados pueden comprender un anillo cicloalquilo bicíclico condensado, como los que tienen de 7 a 12 átomos en el anillo dispuestos como un anillo bicíclico seleccionado entre [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] y [6,6] sistemas de anillo como se mencionó anteriormente; un anillo de arilo bicíclico condensado tal como los sistemas de anillo de arilo bicíclico de 7 a 12 miembros como se mencionó anteriormente, un anillo de arilo tricíclico condensado tal como los sistemas de anillo de arilo tricíclico de 10 a 15 miembros mencionados anteriormente; un anillo heteroarilo bicíclico condensado tal como anillos heteroarilo bicíclicos de 8 a 12 miembros como se mencionó anteriormente, un anillo heteroarilo tricíclico condensado tal como anillos heteroarilo tricíclicos de 11 a 14 miembros como se mencionó anteriormente; y un anillo heterocíclico bicíclico o tricíclico condensado como se mencionó anteriormente.

El término "anillo condensado" en este documento se refiere a un sistema de anillo policíclico, por ejemplo, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico, en el que dos anillos comparten sólo dos átomos de anillo y un enlace en común. Los ejemplos de anillos condensados pueden comprender un anillo cicloalquilo bicíclico condensado, como los que tienen de 7 a 12 átomos en el anillo dispuestos como un anillo bicíclico seleccionado entre [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] y [6,6] sistemas de anillo como se mencionó anteriormente; un anillo de arilo bicíclico condensado tal como un anillo de arilo bicíclico de 7 a 12 miembros. En realizaciones los sustituyentes se seleccionan de heteroátomo opcionalmente sustituido e hidrocarbilo C1-C18 opcionalmente sustituido, opcionalmente hetero-, opcionalmente cíclico, particularmente en el que el opcionalmente sustituido, opcionalmente hetero-, opcionalmente cíclico Hidrocarbilo C1-C18 es opcionalmente sustituido, opcionalmente hetero-, opcionalmente alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente cíclico, o opcionalmente sustituido, opcionalmente heteroarilo; y / o el heteroátomo opcionalmente sustituido es halógeno, hidroxilo opcionalmente sustituido (como alcoxi, ariloxi), acilo opcionalmente sustituido (como formilo, alcanóilo, carbamoílo, carboxilo, amido), amino opcionalmente sustituido (como amino, alquilamino, dialquilamino, amido, sulfamidilo), tiol opcionalmente sustituido (tal como mercapto, alquiltiol, ariltiol), sulfinilo o sulfonilo opcionalmente sustituido (tal como alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo), nitro o ciano.

En las realizaciones, los sustituyentes se seleccionan de: halógeno, -R', -OR', = O, = NR', = N-OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R'' R'', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R'', -NR'-SO₂NR'', -NR''CO₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN y -NO₂, -

N3, -CH (Ph) 2, perfluoro (C1-C4) alcoxi y perfluoro alquilo (C1-C4), en un número que varía de cero a tres, siendo particularmente preferidos aquellos grupos que tienen cero, uno o dos sustituyentes. R', R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo y heteroalquilo (C1-C8) no sustituido, alquilo (C1-C8) y heteroalquilo sustituido con uno a tres halógenos, arilo no sustituido, arilo sustituido con uno a tres halógenos, grupos alquilo, alcoxi o tioalcoxi no sustituidos, o grupos aril- (C1-C4) alquilo. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por tanto, -NR'R'' incluye 1-pirrolidinilo y 4- morfolinilo, "alquilo" incluye grupos tales como trihaloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃), y cuando el grupo arilo es 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, puede estar sustituido con un (C3-C7) sustituido o no sustituido grupo espirocicloalquilo. El grupo espirocicloalquilo (C3-C7) puede estar sustituido de la misma manera que se define aquí para "cicloalquilo".

Los sustituyentes preferidos se seleccionan de: halógeno, -R', -OR', = O, -NR'R'', -SR', -SiR'R'' R' ', -OC(O) R', -C(O) R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O) NR'R'', -NR''C(O) R', -NR''CO₂R', -NR'-SO₂NR'' R' ', -S(O) R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN y -NO₂, perfluoro (C1-C4) alcoxi y perfluoro (C1-C4) alquilo, donde R' y R'' son los definidos anteriormente.

Los sustituyentes preferidos se describen en este documento y se ejemplifican en las tablas, estructuras, ejemplos y reivindicaciones, y se pueden aplicar a diferentes compuestos de la invención, es decir, los sustituyentes de cualquier compuesto dado se pueden usar combinatoriamente con otros compuestos.

En realizaciones particulares, los sustituyentes aplicables son heteroátomo independientemente sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido, 0-3 heteroátomo alquilo C1-C6, sustituido o no sustituido, 0-3 heteroátomo alquenilo C2-C6, sustituido o no sustituido, 0-3 heteroátomo alquinilo C2-C6, o sustituido o no sustituido, 0-3 heteroátomo arilo C6-C14, en el que cada heteroátomo es independientemente oxígeno, fósforo, azufre o nitrógeno.

En realizaciones más particulares, los sustituyentes aplicables son independientemente aldehído, aldimina, alcanoiloxi, alcoxi, alcocarbonilo, alquilo, amina, azo, halógenos, carbamoilo, carbonilo, carboxamido, carboxilo, cianilo, éster, halo, haloformilo, hidroperoxilo, hidroxilo, imina, isocianuro, iscianilo, N-terc-butoxicarbonilo, nitrato, nitrilo, nitrito, nitro, nitroso, fosfato, fosfono, sulfuro, sulfonilo, sulfo, sulfhidrilo, tiol, tiocianilo, trifluorometilo o trifluorometilo éter (OCF₃).

Los compuestos pueden contener un centro asimétrico y, por tanto, pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir

adicionalmente como diastereómeros. Los enantiómeros y diastereómeros pertenecen a la clase más amplia de estereoisómeros. Se pretende que estén incluidos todos los estereoisómeros posibles como enantiómeros resueltos sustancialmente puros, mezclas racémicas de los mismos, así como mezclas de diastereoisómeros. Se pretende que estén incluidos todos los estereoisómeros de los compuestos y / o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. A menos que se mencione específicamente de otro modo, la referencia a un isómero se aplica a cualquiera de los posibles isómeros. Siempre que no se especifique la composición isomérica, se incluyen todos los isómeros posibles.

El término "sustancialmente puro" significa que el estereoisómero objetivo no contiene más del 35%, como no más del 30%, más como no más del 25%, incluso más como no más del 20%, en peso de cualquier otro estereoisómero (s). En algunas realizaciones, el término "sustancialmente puro" significa que el estereoisómero diana contiene no más del 10%, por ejemplo, no más del 5%, tal como no más del 1%, en peso de cualquier otro estereoisómero (s). Cuando los compuestos contienen dobles enlaces olefínicos, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que dichos dobles enlaces incluyan isómeros geométricos E y Z.

Algunos de los compuestos pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, denominados tautómeros. Por ejemplo, los compuestos que incluyen grupos carbonilo $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ - (formas ceto) pueden sufrir tautomería para formar grupos hidroxilo $-\text{CH} = \text{C}(\text{OH})$ - (formas enol). Deben incluirse cuando corresponda, tanto las formas ceto como enol, tanto individualmente como mezclas de las mismas también.

Puede resultar ventajoso separar los productos de reacción entre sí y / o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada paso o serie de pasos se separan y / o purifican (en lo sucesivo separados) hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la técnica. Normalmente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos que incluyen, por ejemplo: fase normal y fase inversa; exclusión de tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; Lecho móvil simulado ("SMB") y cromatografía preparativa de capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía de capa fina y ultrarrápida a pequeña escala. Un experto en la técnica aplicará las técnicas más probables para lograr la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como cromatografía y / o cristalización fraccionada. Los

enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereoisomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Puede obtenerse un sólo estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero sustancialmente puro, por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereoisómeros usando agentes de resolución ópticamente activos. Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método adecuado, que incluye: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoisómeros con reactivos de derivatización quirales, separación de los diastereoisómeros y conversión a los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no se limitan a, sales con ácidos inorgánicos, seleccionados, por ejemplo, entre hidroc loratos, fosfatos, difosfatos, hidrobromatos, sulfatos, sulfinatos y nitratos; así como sales con ácidos orgánicos, seleccionados, por ejemplo, entre malatos, maleatos, fumaratos, tartratos, succinatos, citratos, lactatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos, 2-hidroxietilsulfonatos, benzoatos, salicilatos, estearatos, alcanosulfonatos como acetato y sales con $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, en las que n se selecciona de 0 a 4. De forma similar, los ejemplos de cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

Además, si se obtiene un compuesto como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, tal como una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse sin una experimentación indebida para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

"Tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a administrar al menos un compuesto y / o al menos un estereoisómero del mismo, y / o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesita.

Una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de al menos un compuesto y / o al menos un estereoisómero del mismo, y / o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo eficaz para "tratar" una enfermedad o trastorno en un sujeto, y que provocará , en cierta medida significativa, la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que se busca, como cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que se está tratando. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero a tratar.

El término "al menos un sustituyente" incluye, por ejemplo, de 1 a 4, tal como de 1 a 3, además de 1 o 2, sustituyentes. Por ejemplo, "al menos un sustituyente R16" en este documento incluye de 1 a 4, tal como de 1 a 3, además de 1 o 2, sustituyentes seleccionados de la lista de R16 como se describe en el presente documento.

Los compuestos sujeto y los estereoisómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden emplearse solos o en combinación con al menos otro agente terapéutico para el tratamiento. En algunas realizaciones, los compuestos, estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en combinación con al menos un agente terapéutico adicional. El compuesto y / o una sal farmacéuticamente aceptable descritos en este documento se pueden administrar con al menos otro agente terapéutico en una forma de dosificación única o como una forma de dosificación separada. Cuando se administra como una forma de dosificación separada, el al menos otro agente terapéutico puede administrarse antes, al mismo tiempo o después de la administración del compuesto y / o una sal farmacéuticamente aceptable descrita en este documento.

También se proporciona una composición que comprende un compuesto en cuestión y sus estereoisómeros, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición que comprende un compuesto en cuestión y sus estereoisómeros, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede administrar de diversas formas conocidas, tales como por vía oral, tópica, rectal, parenteral, por inhalación o mediante un depósito implantado, aunque es la vía más adecuada en cualquier caso. El caso dado dependerá del hospedador particular y de la naturaleza y severidad de las condiciones para las que se administra el ingrediente activo. El término "parenteral", como se usa en este documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasínovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal. Las

composiciones descritas en este documento pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica.

Los compuestos sujeto y los estereoisómeros de los mismos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar por vía oral en formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, tabletas, grageas, grageas, gránulos y polvos, o en formas de dosificación líquidas, tales como elixires, jarabes, emulsiones, dispersiones. y suspensiones. Los compuestos objeto y los estereoisómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en este documento también se pueden administrar por vía parenteral, en formas de dosificación líquidas estériles, tales como dispersiones, suspensiones o soluciones. Otras formas de dosificación que también se pueden usar para administrar los compuestos objeto y los estereoisómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritas en este documento como ungüento, crema, gotas, parche transdérmico o polvo para administración tópica, como una solución oftálmica o formación de suspensión, por ejemplo, gotas para los ojos, para administración ocular, como aerosol en aerosol o composición en polvo para inhalación o administración intranasal, o como crema, ungüento, aerosol o supositorio para administración rectal o vaginal.

También se pueden usar cápsulas de gelatina que contiene el compuesto y / o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en este documento y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para hacer tabletas comprimidas. Tanto las tabletas como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de la medicación durante un período de tiempo. Las tabletas comprimidas pueden recubrirse con azúcar o con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger la tableta de la atmósfera, o con recubrimiento entérico para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden comprender además al menos un agente seleccionado entre agentes colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación del paciente.

En general, pueden ser ejemplos de vehículos adecuados para soluciones parenterales, el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral pueden comprender una sal soluble en agua del al menos un compuesto descrito en el presente documento, al menos un agente estabilizante adecuado y,

si es necesario, al menos una sustancia tampón. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, solos o combinados, pueden ser ejemplos de agentes estabilizantes adecuados. El ácido cítrico y sus sales y el EDTA sódico también se pueden usar como ejemplos de agentes estabilizantes adecuados. Además, las soluciones parenterales pueden comprender además al menos un conservante, seleccionado, por ejemplo, entre cloruro de benzalconio, metil- y propilparabeno y clorobutanol.

Un vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona, por ejemplo, de vehículos que son compatibles con los ingredientes activos de la composición (y en algunas realizaciones, capaces de estabilizar los ingredientes activos) y no perjudiciales para el sujeto a tratar. Por ejemplo, agentes solubilizantes, tales como ciclodextrinas (que pueden formar complejos específicos más solubles con al menos un compuesto y / o al menos una sal farmacéuticamente aceptable aquí descrita), se pueden utilizar como excipientes farmacéuticos para la administración de los ingredientes activos. Los ejemplos de otros vehículos incluyen dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa, lauril sulfato de sodio y pigmentos tales como D&C Yellow # 10. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, un texto de referencia estándar en la técnica.

Para la administración por inhalación, los compuestos sujeto y los estereoisómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse convenientemente en forma de una presentación en aerosol en forma de aerosol a partir de envases presurizados o nebulizadores. Los presentes compuestos y estereoisómeros de los mismos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden administrar como polvos, que se pueden formular y la composición en polvo se puede inhalar con la ayuda de un dispositivo inhalador de polvo por insuflación. Un sistema de administración ejemplar para inhalación puede ser un aerosol de inhalación de dosis medida (MDI), que puede formularse como una suspensión o solución de un compuesto sujeto y estereoisómeros del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo descritas en el presente documento en al menos un propulsor adecuado, seleccionado para ejemplo, de fluorocarbonos e hidrocarburos.

Para la administración ocular, se puede formular una preparación oftálmica con un porcentaje en peso apropiado de una solución o suspensión del compuesto sujeto y estereoisómeros del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en un vehículo oftálmico apropiado, de modo que el compuesto sujeto y sus estereoisómeros, y en al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se mantiene en contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre en las regiones corneal e interna del ojo.

Las formas de dosificación farmacéuticas útiles para la administración de los compuestos sujeto y los estereoisómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, cápsulas de gelatina dura y blanda, comprimidos, inyectables parenterales y suspensiones orales.

La dosis administrada dependerá de factores como la edad, la salud y el peso del receptor, la extensión de la enfermedad, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hay, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. En general, una dosis diaria del ingrediente activo puede variar, por ejemplo, de 0,1 a 2000 miligramos por día. Por ejemplo, 10 a 500 miligramos una o varias veces al día pueden ser efectivos para obtener los resultados deseados.

En algunas realizaciones, se puede preparar un gran número de cápsulas unitarias llenando cápsulas de gelatina dura estándar de dos piezas cada una con, por ejemplo, 100 miligramos del compuesto sujeto y estereoisómeros del mismo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrita en este documento, en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6 miligramos de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, se puede preparar una mezcla del compuesto, sus estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva e inyectarlo mediante una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 miligramos del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan.

En algunas realizaciones, se puede preparar un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación comprenda, por ejemplo, 100 miligramos del compuesto, estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos apropiados para aumentar la palatabilidad o retrasar la absorción.

En algunas realizaciones, se puede preparar una composición parenteral adecuada para administración mediante inyección agitando 1,5% en peso del compuesto y / o al menos un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en este documento en 10% en volumen de propilenglicol. La solución se prepara al volumen esperado con agua para inyección y se esteriliza.

En alguna realización, se puede preparar una suspensión acuosa para administración oral. Por ejemplo, cada 5 mililitros de una suspensión acuosa que comprende 100 miligramos de compuesto finamente dividido, estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, 100 miligramos de carboximetilcelulosa de sodio, 5 miligramos de benzoato de sodio, 1.0 gramos de solución de sorbitol, USP y se pueden usar 0.025 mililitros de vainillina.

Generalmente, se pueden usar las mismas formas de dosificación cuando el compuesto, los estereoisómeros del mismo y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran por etapas o junto con al menos otro agente terapéutico. Cuando los fármacos se administran en combinación física, la forma de dosificación y la vía de administración debe seleccionarse dependiendo de la compatibilidad de los fármacos combinados. Por tanto, se entiende que el término coadministración incluye la administración de al menos dos agentes de forma concomitante o secuencial, o alternativamente como una combinación de dosis fija de los al menos dos componentes activos.

Los compuestos, estereoisómeros de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables descritos en este documento se pueden administrar como el único ingrediente activo o en combinación con al menos un segundo ingrediente activo.

Los compuestos sujeto se incorporan en composiciones o formulaciones farmacéuticas. Las composiciones contendrán diluyentes y / o vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, diluyentes o vehículos que sean fisiológicamente compatibles y sustancialmente libres de impurezas patógenas. Los excipientes o vehículos y métodos adecuados para preparar composiciones administrables son conocidos o evidentes para los expertos en la técnica y se describen con más detalle en publicaciones tales como Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Co, NJ (1991). Las composiciones también pueden estar en forma de composiciones de liberación controlada o de liberación sostenida como se conoce en la técnica. Para muchas aplicaciones, los compuestos sujeto se administran por la mañana / durante el día, con un período de inactividad por la noche.

Los compuestos sujeto, se pueden usar per se, o en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como clorhidratos, bromhidratos, acetatos, sulfatos, citratos, carbonatos, trifluoroacetatos y similares. Cuando los compuestos contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales se pueden obtener mediante la adición de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o similares. Cuando los compuestos contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales mediante la adición del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecuado.

Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (ver, por ejemplo, Berge et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66 , 1-19).

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás, las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los propósitos de esta invención.

Además de las formas de sal, esta invención proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en este documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado. Los profármacos suelen ser útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Pueden, por ejemplo, estar más biodisponibles por administración oral que el fármaco original. El profármaco también puede tener una mejor solubilidad en composiciones farmacológicas sobre el fármaco original. Se conoce en la técnica una amplia variedad de derivados de profármacos, tales como los que se basan en la escisión hidrolítica o la activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de la presente invención que se administra como un éster (el "profármaco"), pero luego se hidroliza metabólicamente la entidad activa al ácido carboxílico.

Ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluidas formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la invención pueden existir en múltiples

formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de ella.

Algunos de los compuestos en cuestión poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces. Se pretende que los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos, tales como deuterio, por ejemplo $-CD_3$, CD_2H o CDH_2 en lugar de metilo. Por ejemplo, los compuestos pueden marcarse radiactivamente con isótopos radiactivos, como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención sean radiactivos o no, estén incluidas dentro del alcance de la invención.

Los compuestos se administran generalmente en una "cantidad terapéuticamente eficaz", es decir, la cantidad del compuesto sujeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que busca el investigador, veterinario, médico u otro clínico. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar hasta cierto punto, uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que se está tratando. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero a tratar.

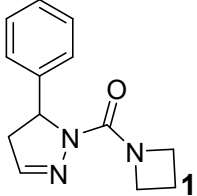
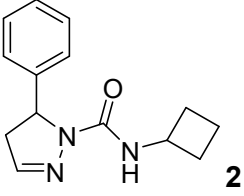
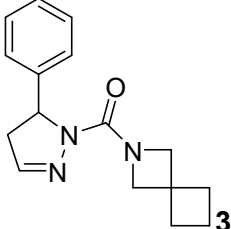
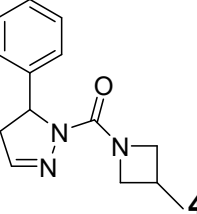
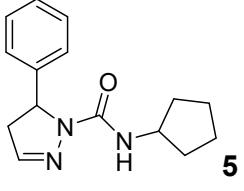
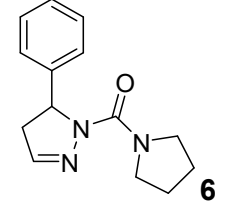
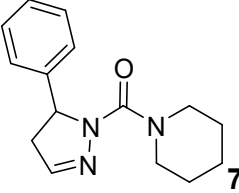
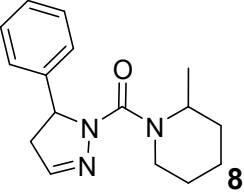
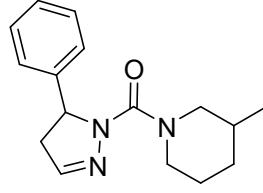
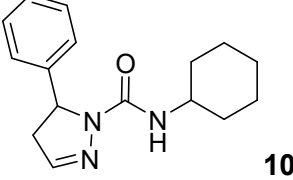
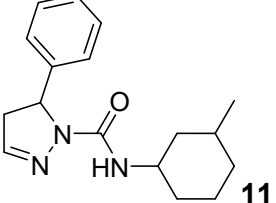
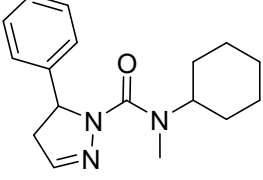
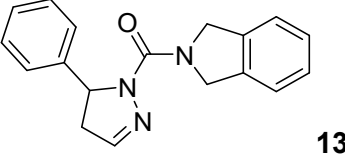
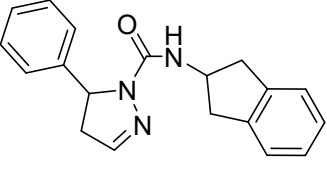
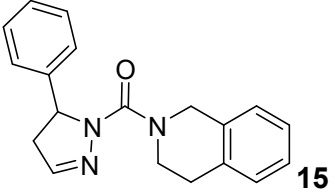
El contacto se efectúa generalmente administrando al sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos que tienen la fórmula general I (supra), incluidas las diversas realizaciones descritas anteriormente. Generalmente, la administración se ajusta para lograr una dosis terapéutica de aproximadamente 0,1 a 50, preferiblemente de 0,5 a 10, más preferiblemente de 1 a 10 mg / kg, aunque las dosis óptimas son específicas del compuesto y generalmente se determinan empíricamente para cada compuesto.

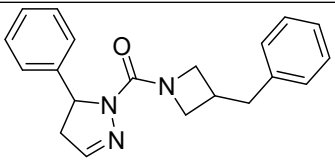
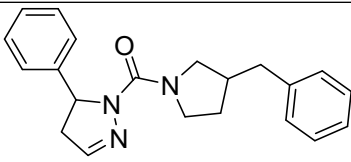
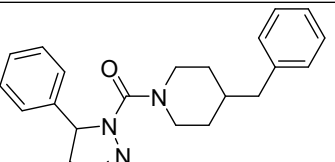
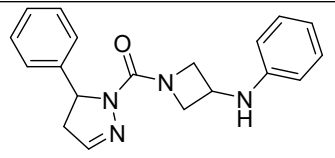
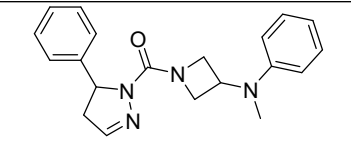
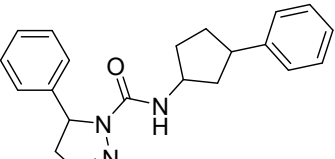
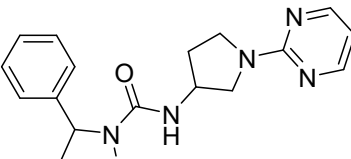
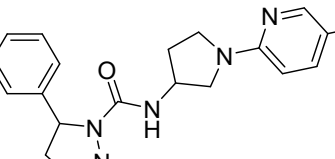
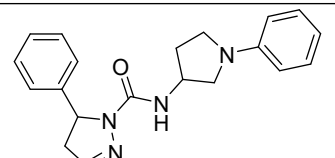
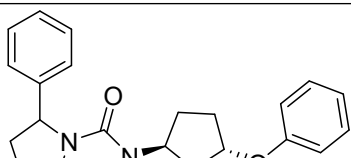
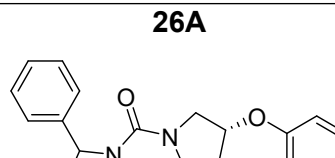
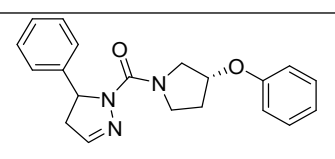
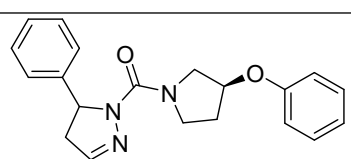
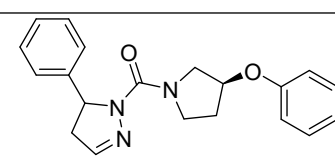
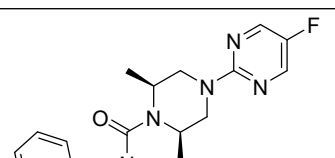
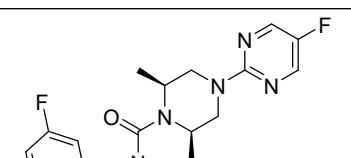
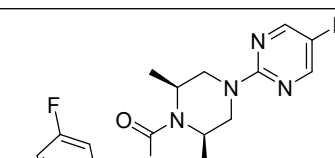
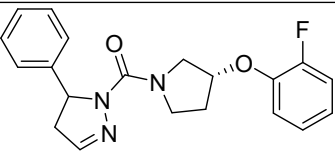
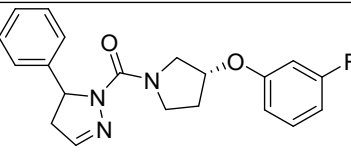
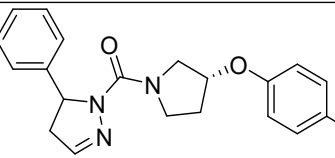
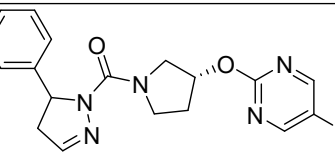
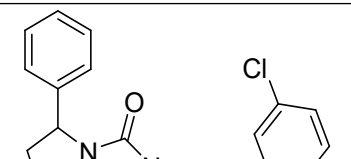
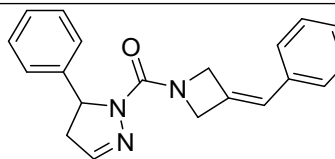
El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas y premedidas de las

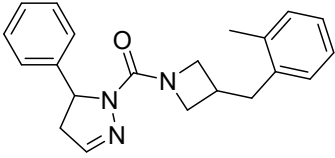
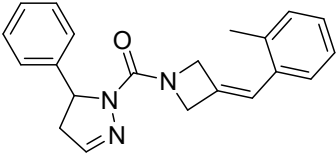
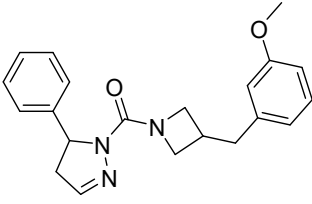
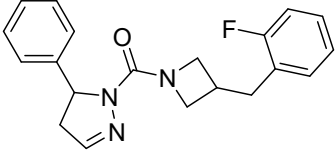
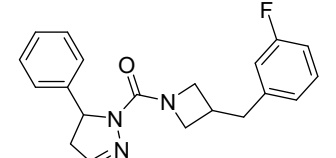
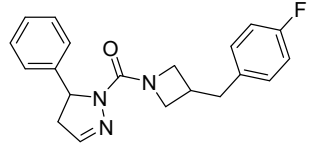
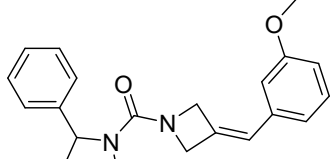
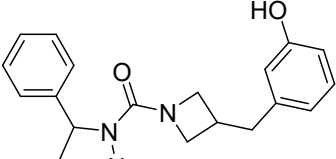
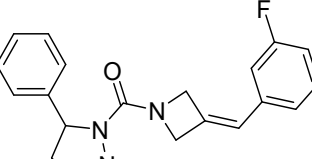
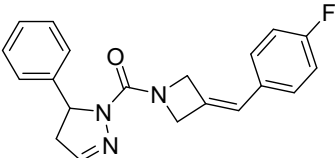
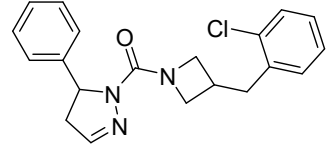
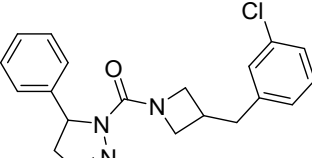
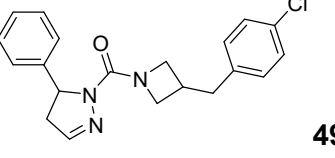
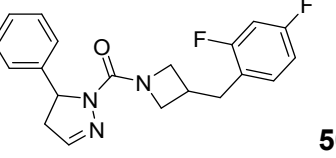
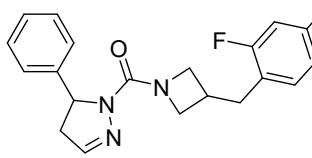
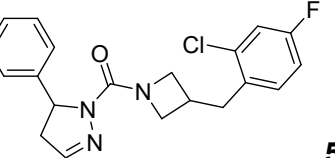
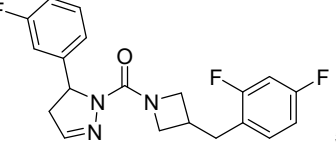
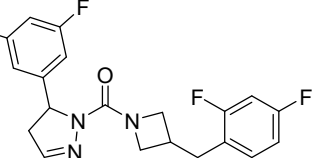
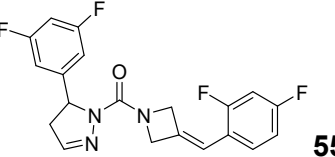
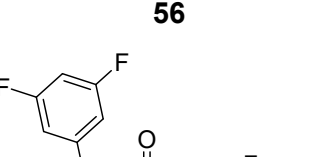
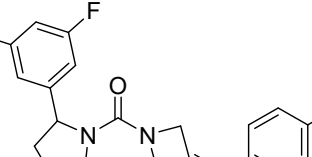
composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas, grageas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el mimético suele ser un componente menor (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso), siendo el resto varios vehículos o portadores y auxiliares de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada. Las formulaciones de dosis unitarias son preferiblemente de aproximadamente 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500 o 1.000 mg por unidad. En una realización particular, las formas de dosificación unitarias se envasan en un envase múltiple adaptado para uso secuencial, tal como un blíster que comprende hojas de al menos 6, 9 o 12 formas de dosificación unitarias.

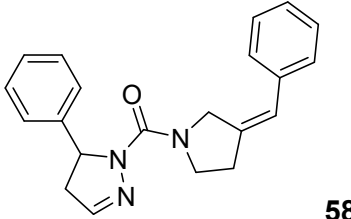
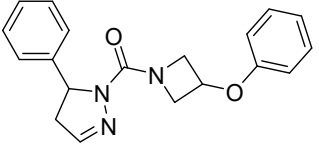
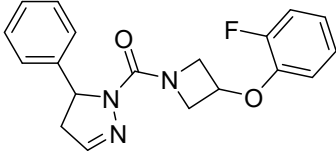
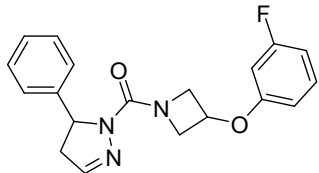
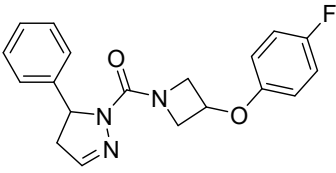
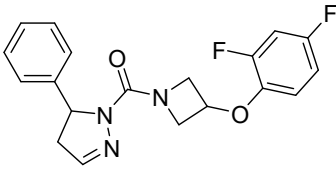
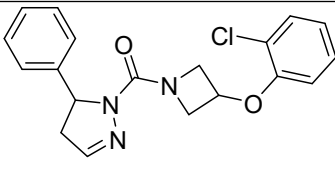
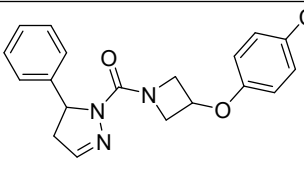
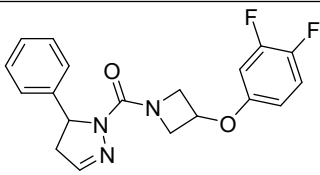
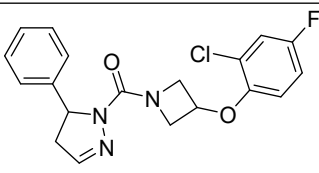
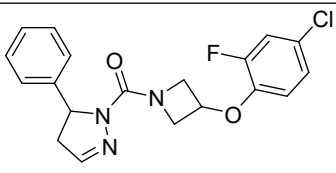
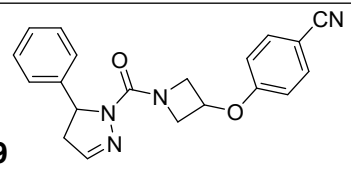
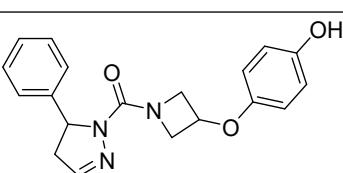
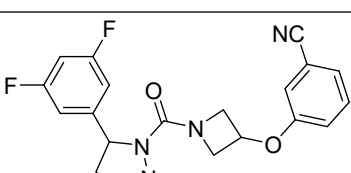
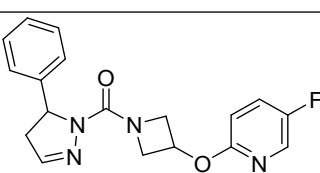
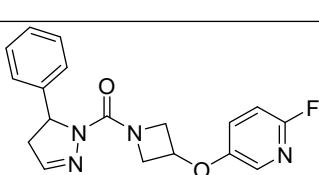
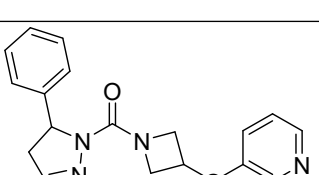
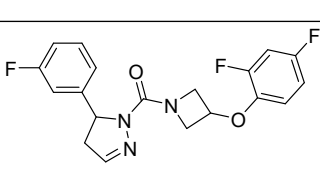
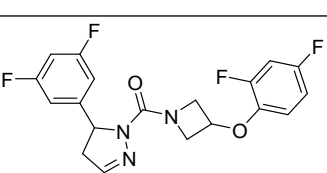
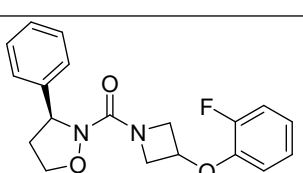
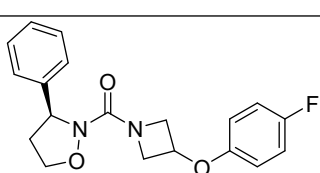
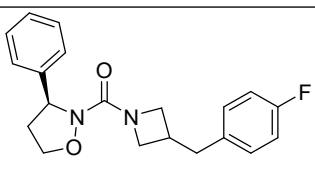
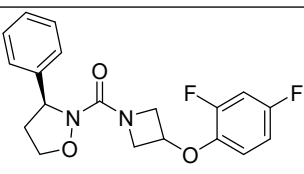
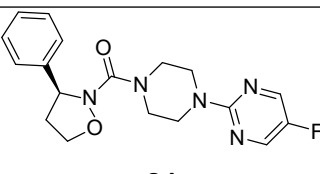
Las composiciones objeto también pueden coformularse y / o coadministrarse con un compuesto diferente para tratar la muerte celular programada.

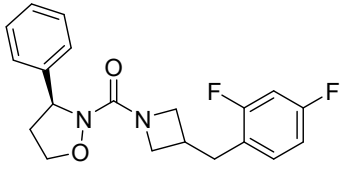
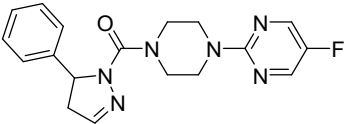
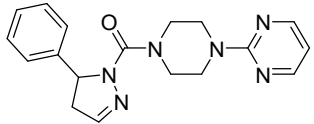
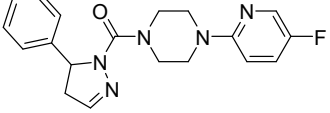
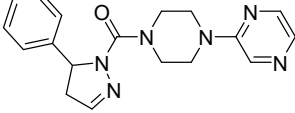
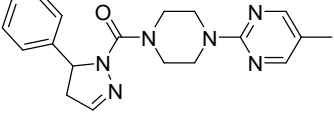
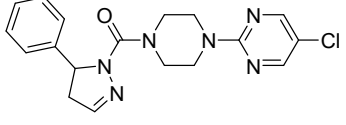
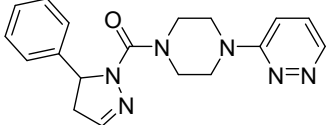
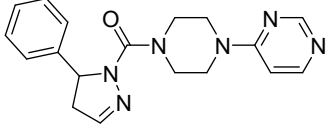
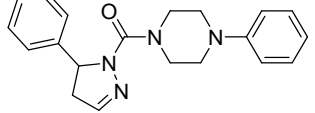
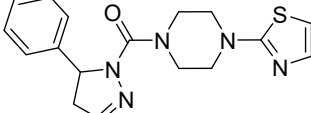
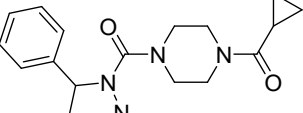
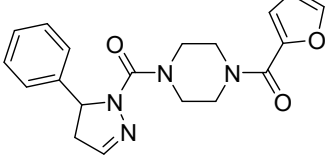
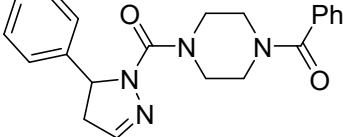
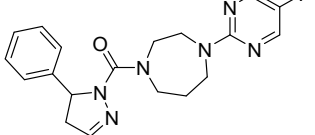
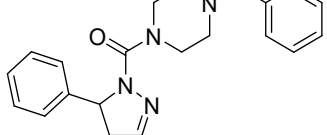
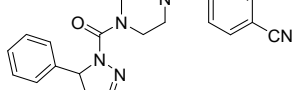
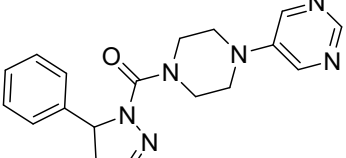
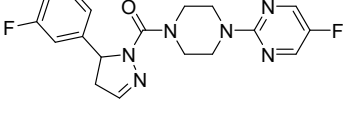
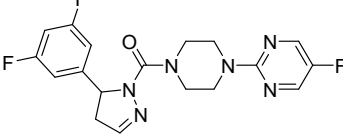
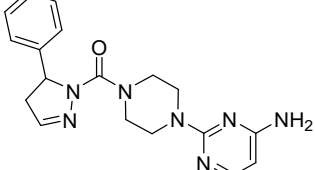
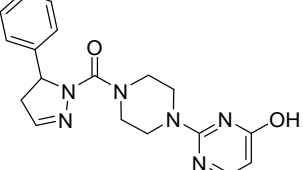
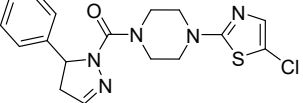
Tabla 1 Compuestos activos

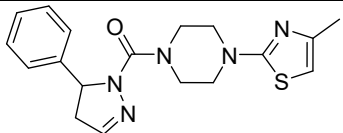
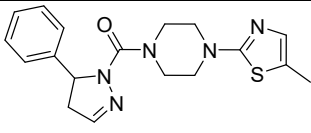
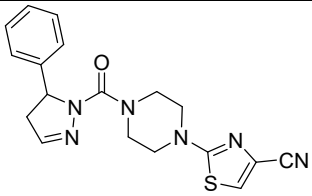
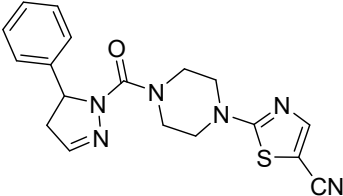
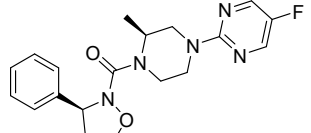
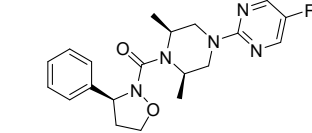
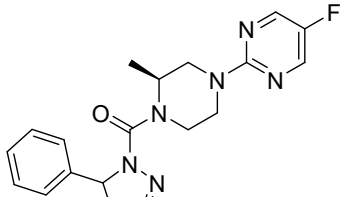
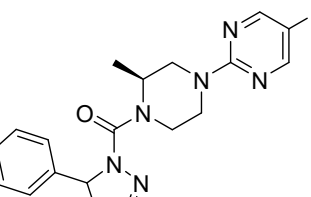
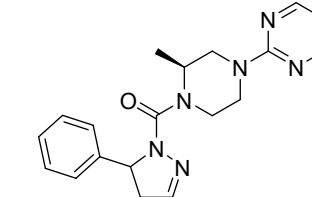
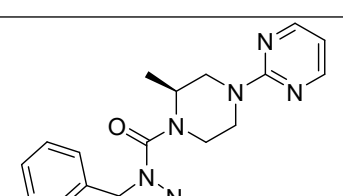
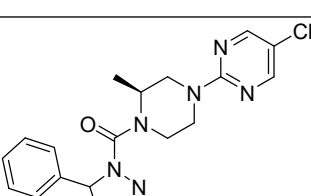
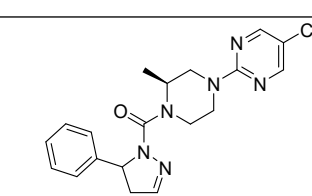
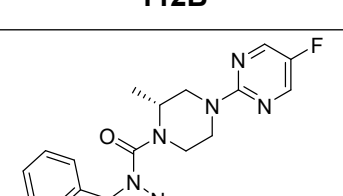
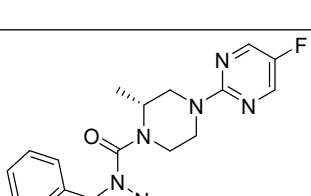
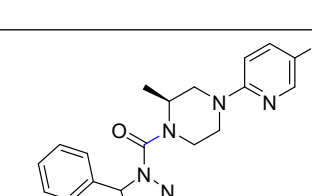
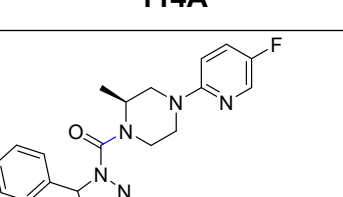
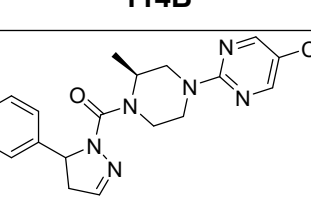
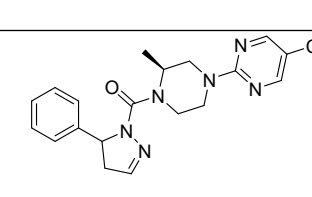
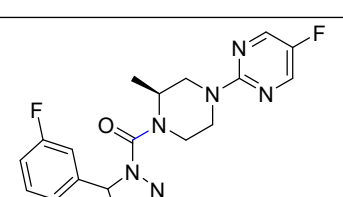
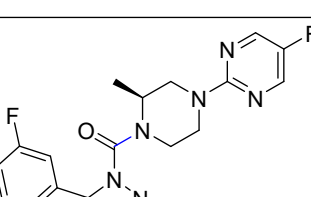
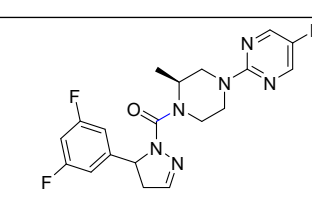
		
		
		
		
		

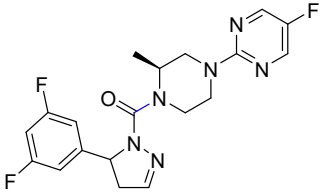
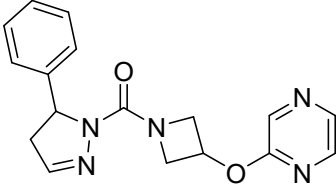
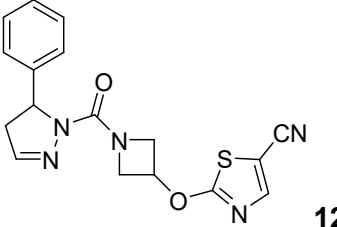
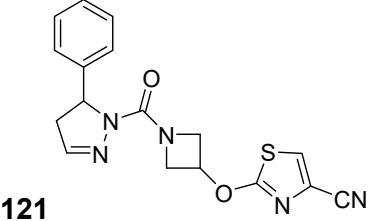
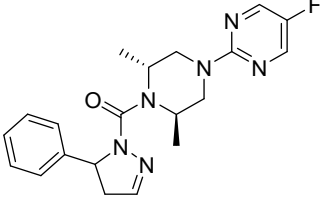
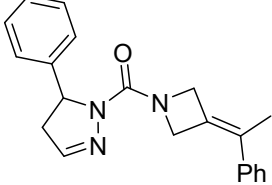
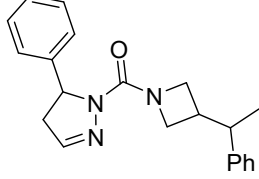
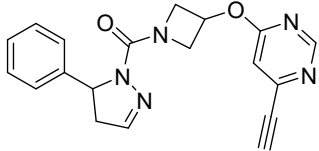
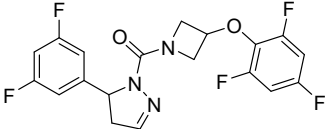
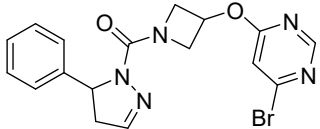
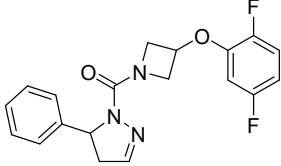
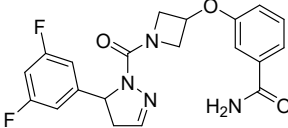
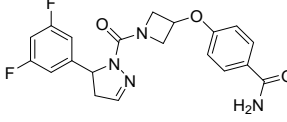
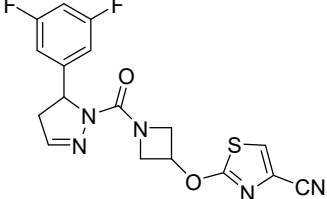
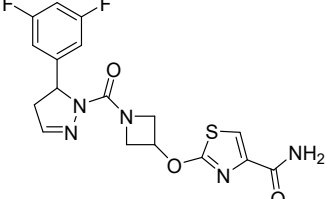
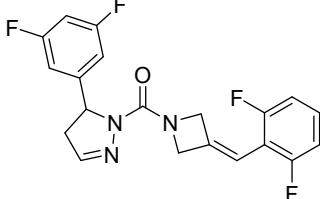
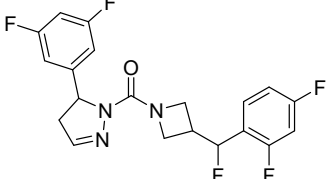
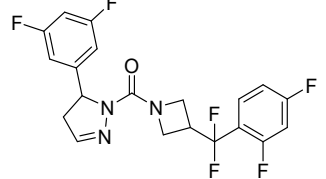
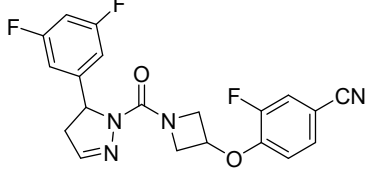
 16	 17	 18
 19	 20	
 21	 22	 23
 24	 25	26A 
 26B	 27A	 27B
 28	 29	 30
 31	 32	 33
 34	 35	 36

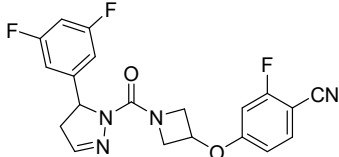
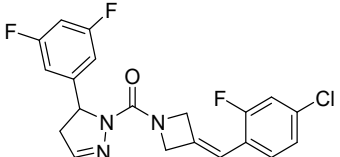
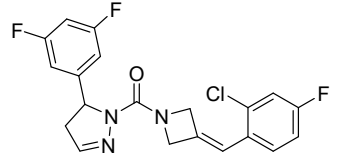
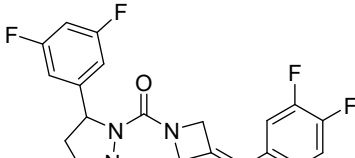
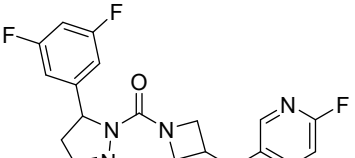
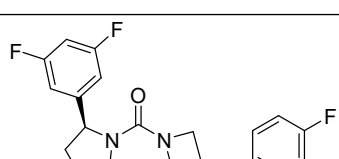
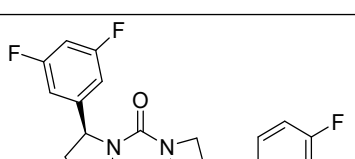
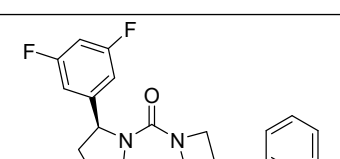
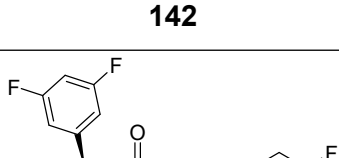
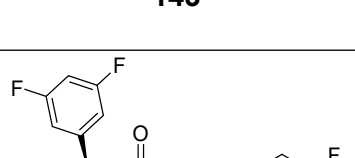
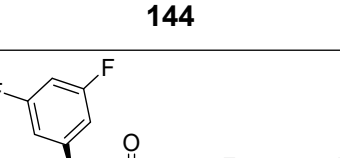
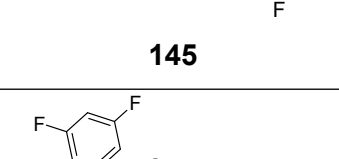
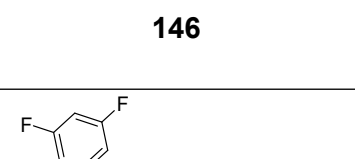
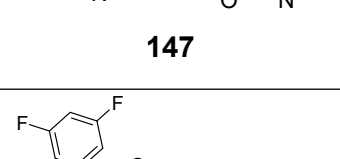
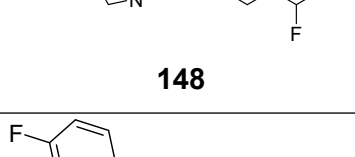
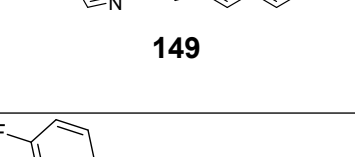
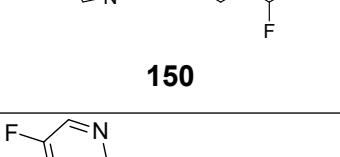
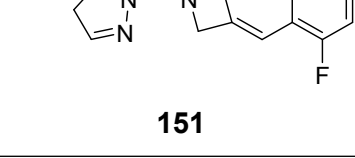
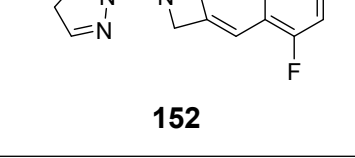
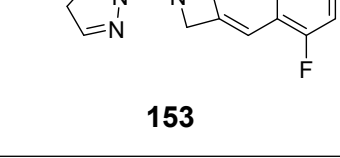
 37	 38	 39
 40	 41	 42
 43	 44	 45
 46	 47	 48
 49	 50	 51
 52	 3	 54
 55	 56	 57

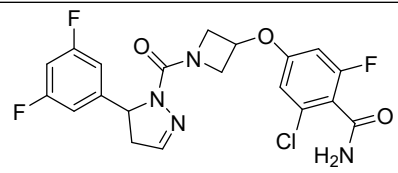
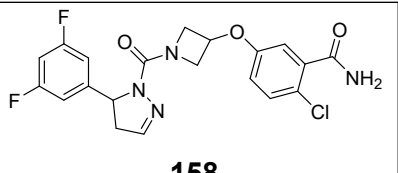
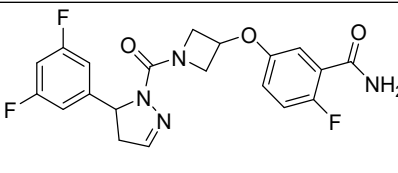
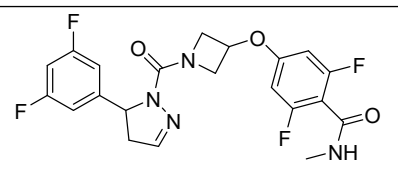
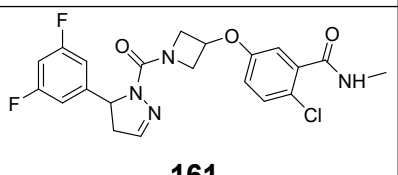
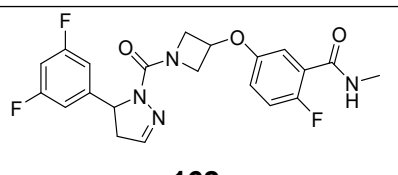
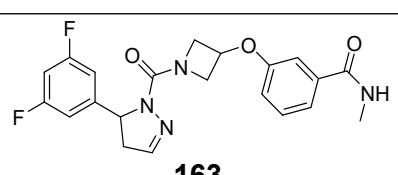
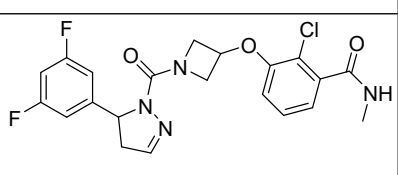
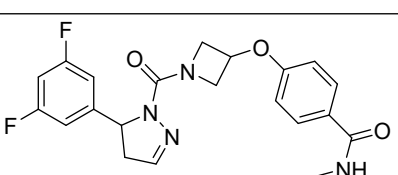
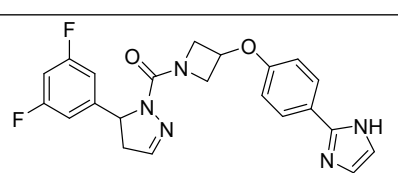
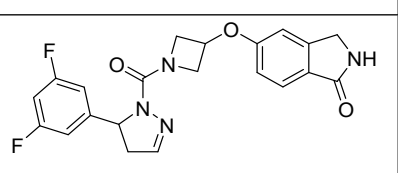
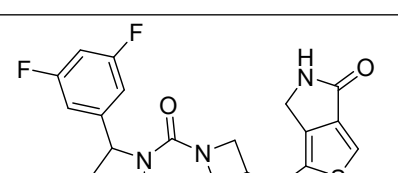
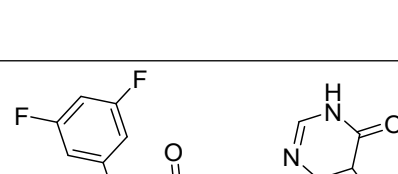
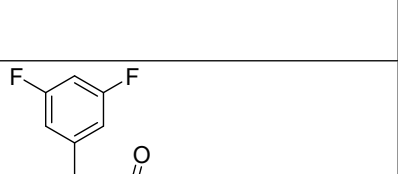
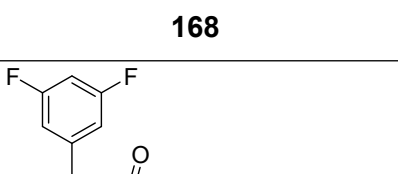
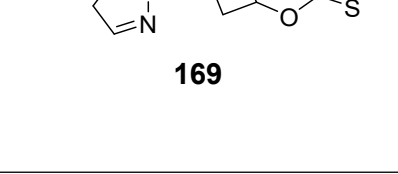
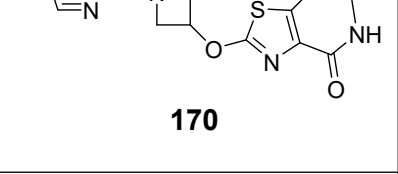
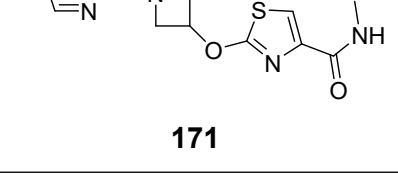
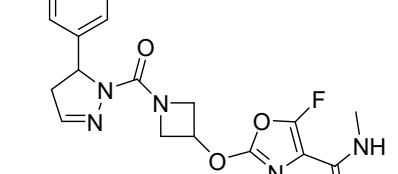
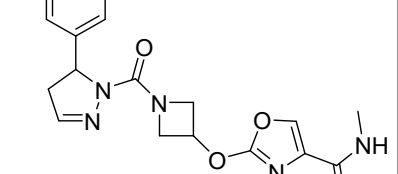
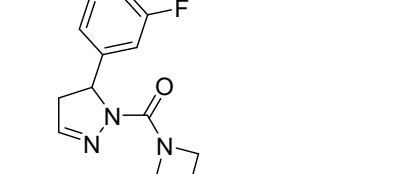
 58	 59	 60
 61	 62	 63
 64	 65	 66
 67	 68	 69
 70	 71	 72
 73	 74	 75
 76	 77	 78
 79	 80	 81

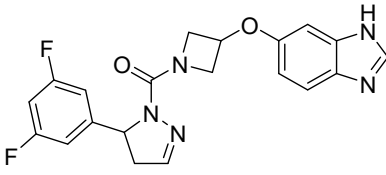
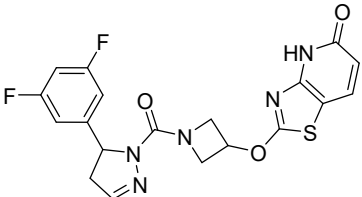
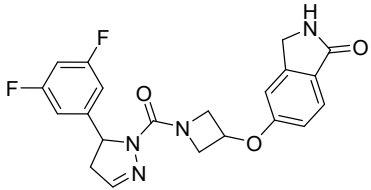
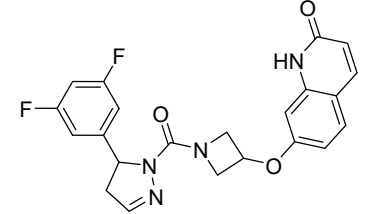
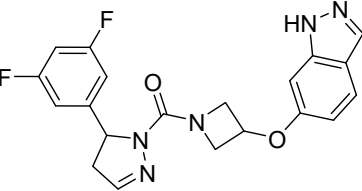
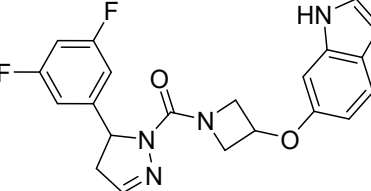
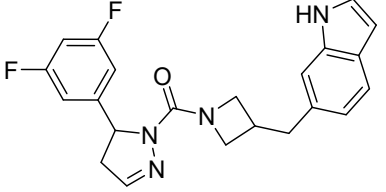
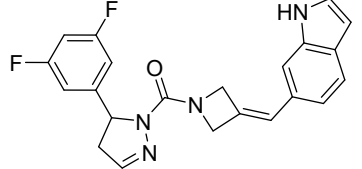
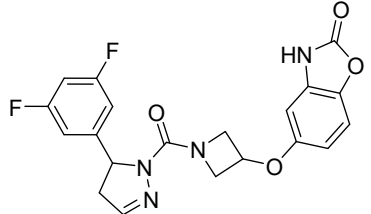
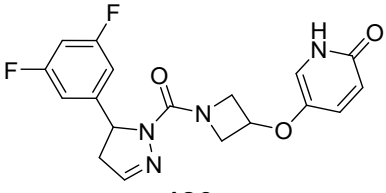
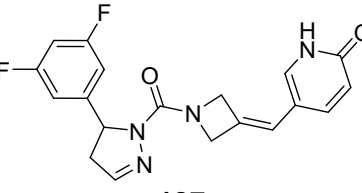
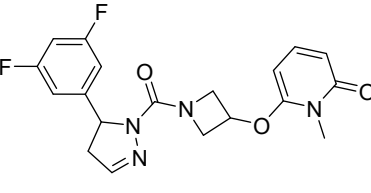
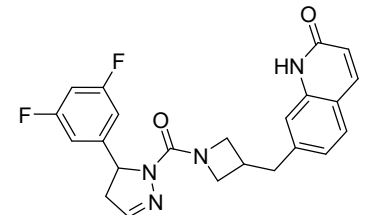
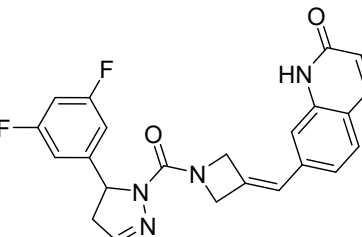
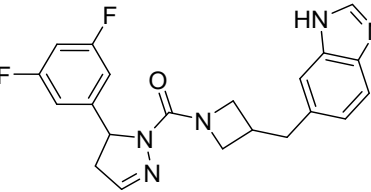
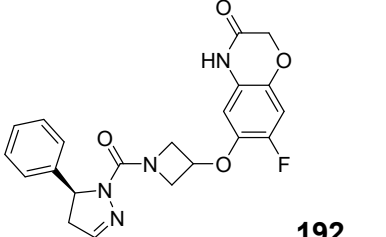
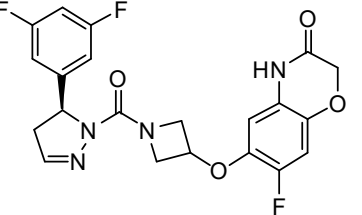
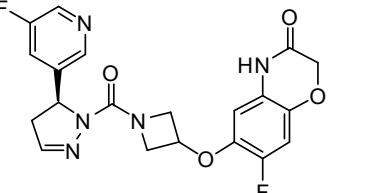
79  82	80  83	 84
 85	 86	87 
 88	 89	 90
 91	 92	 93
 94	 95	
 96	 97	 98
 99	 100	 101
 102	 103	 104

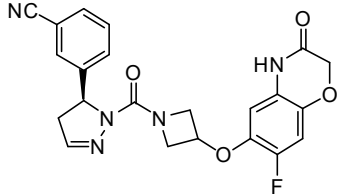
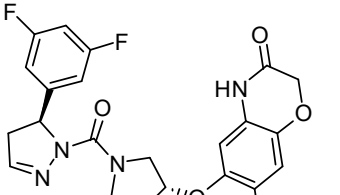
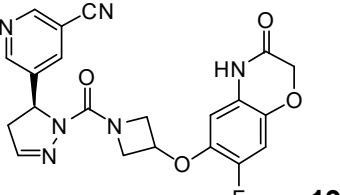
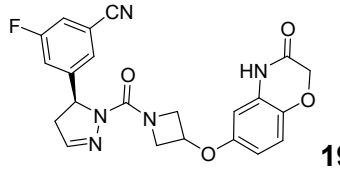
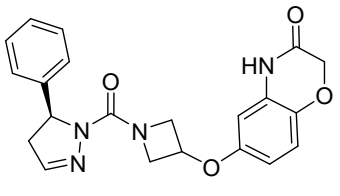
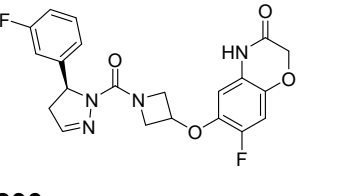
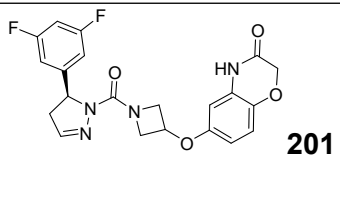
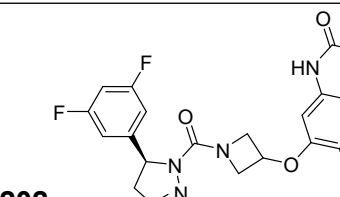
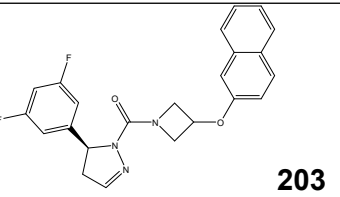
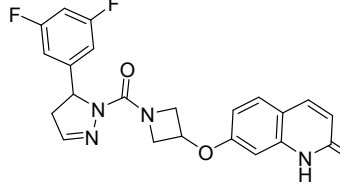
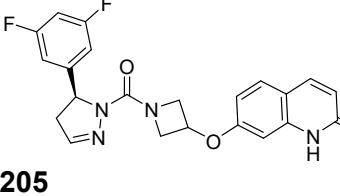
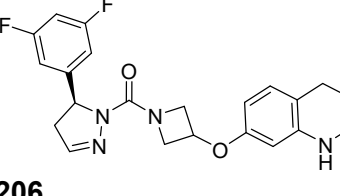
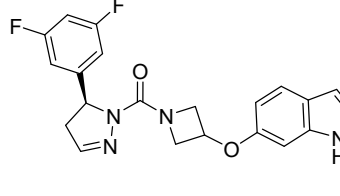
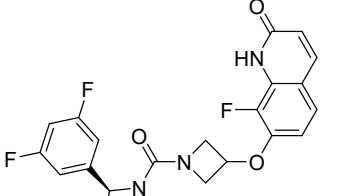
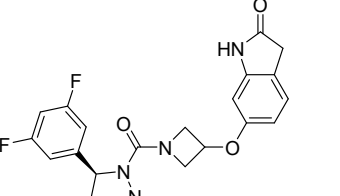
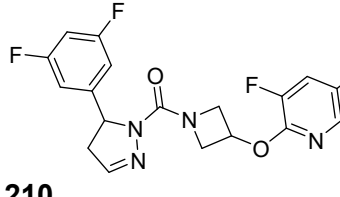
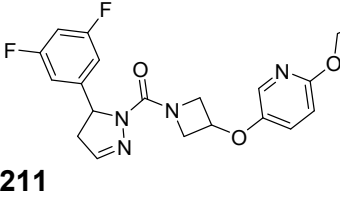
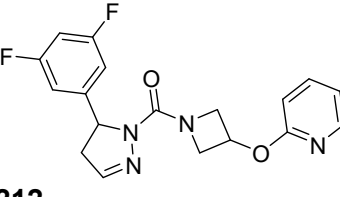
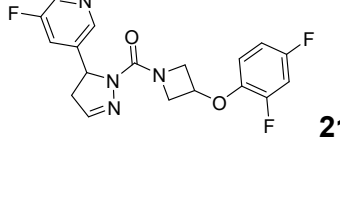
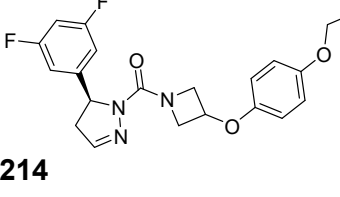
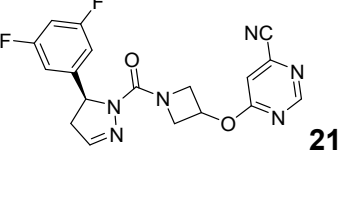
 105	 106	 107
 108	 109	 110
 111A	 111B	 112A
 112B	 113A	 113B
 114A	 114B	 115A
 115B	 116A	 116B
 117A	 117B	 118A

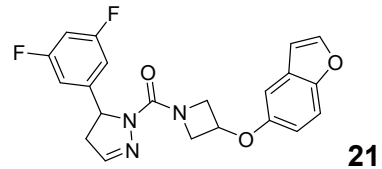
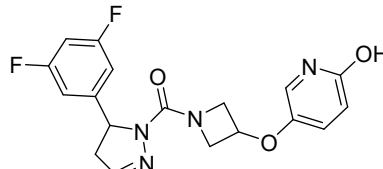
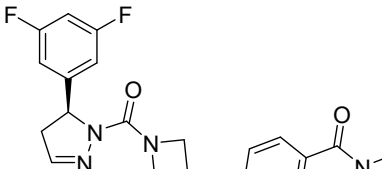
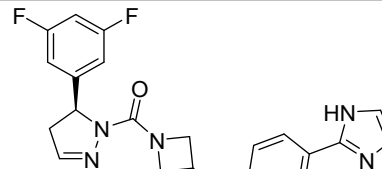
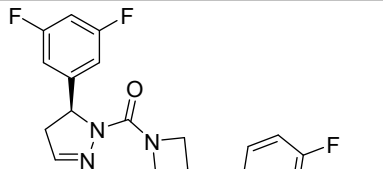
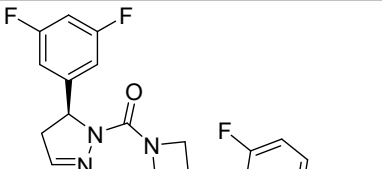
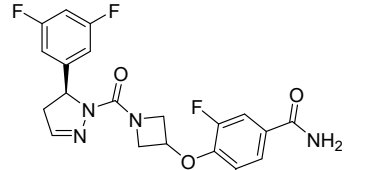
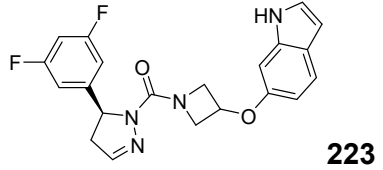
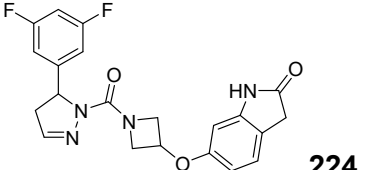
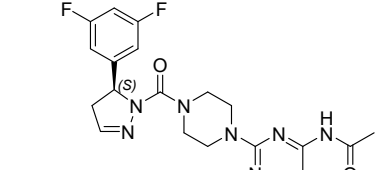
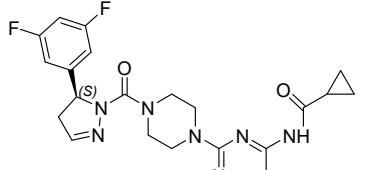
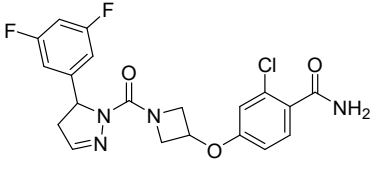
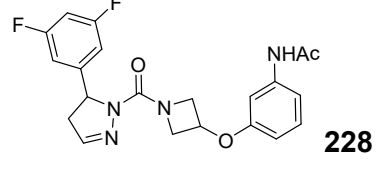
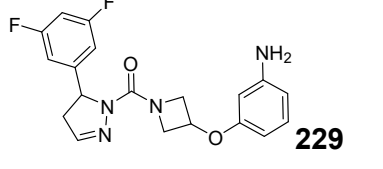
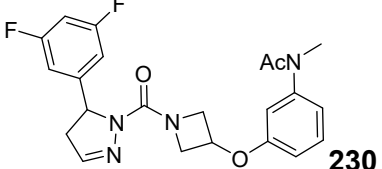
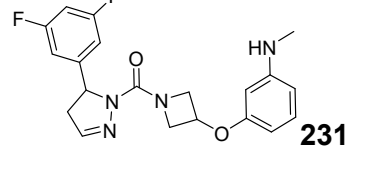
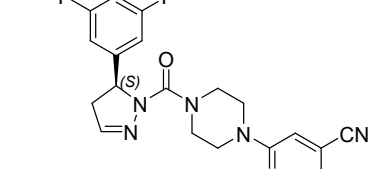
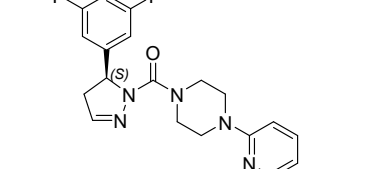
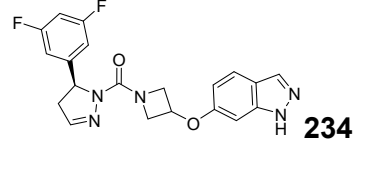
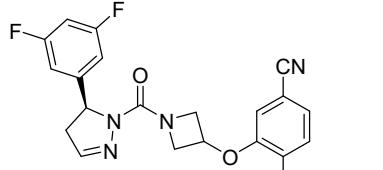
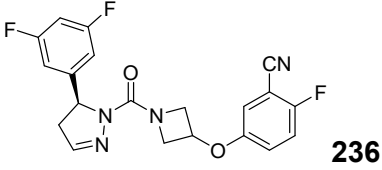
 118B		
 119	 120	 121
 122	 123	 124
 125	 126	 127
 128	 129	 130
 131	 132	 133
 134	 135	 136

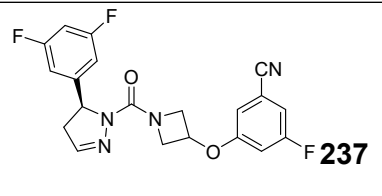
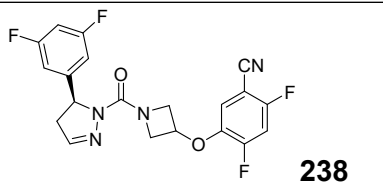
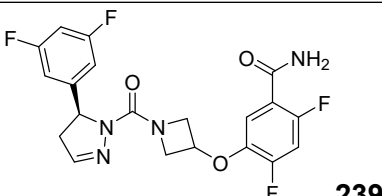
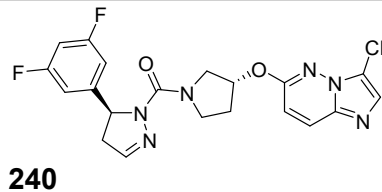
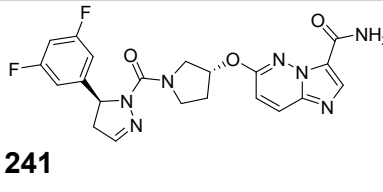
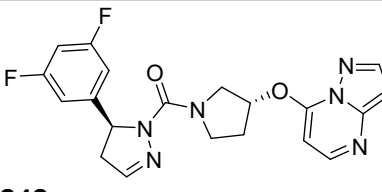
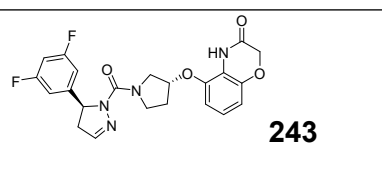
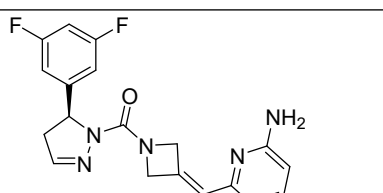
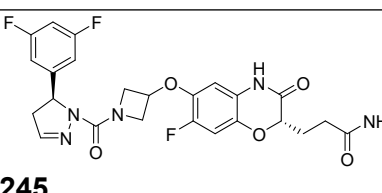
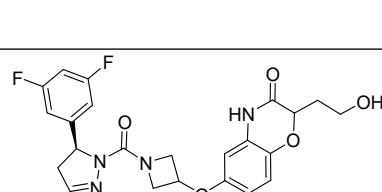
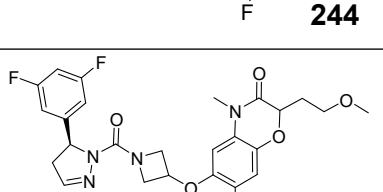
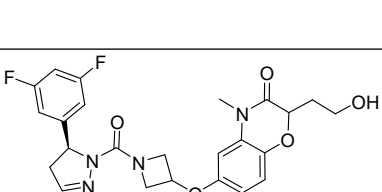
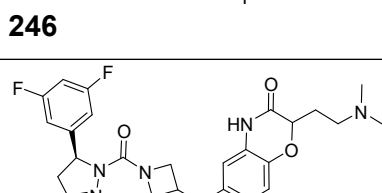
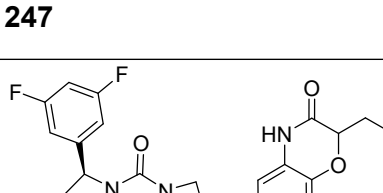
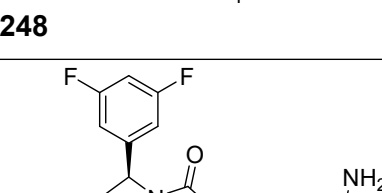
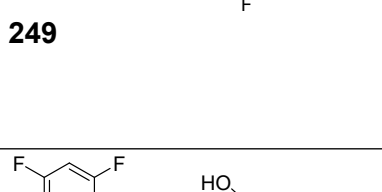
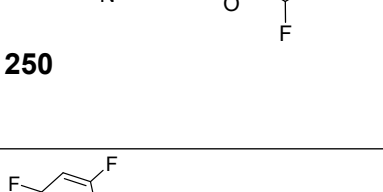
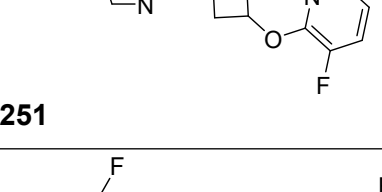
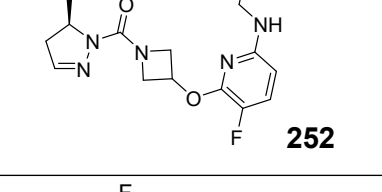
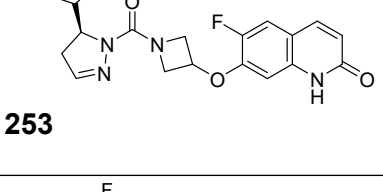
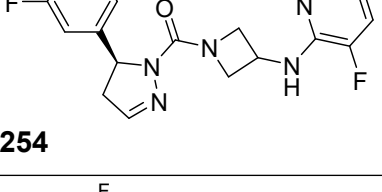
 137	 138	 139
 140	 141	
 142	 143	 144
 145	 146	 147
 148	 149	 150
 151	 152	 153
 154	 155	 156

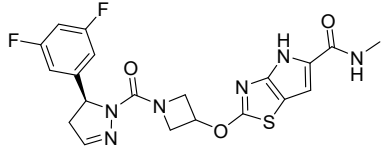
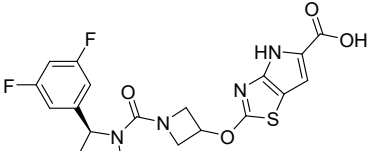
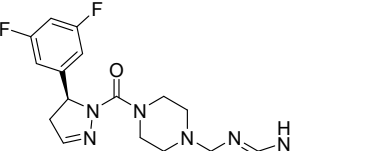
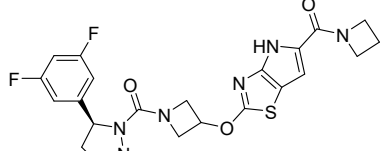
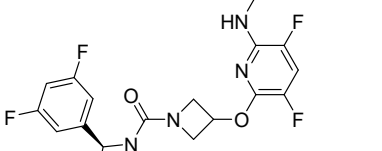
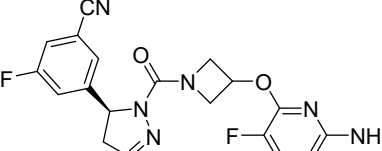
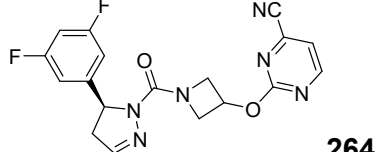
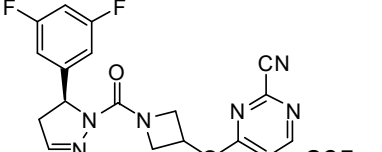
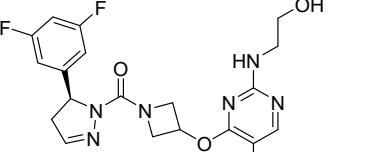
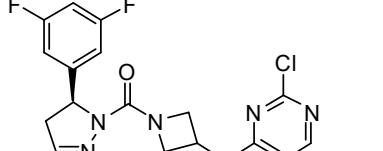
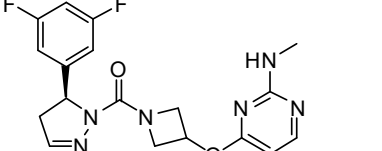
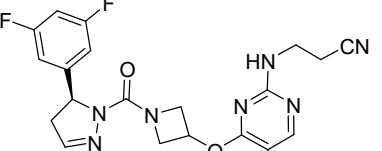
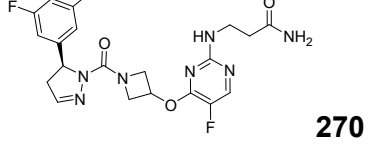
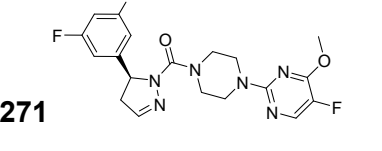
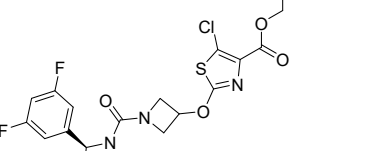
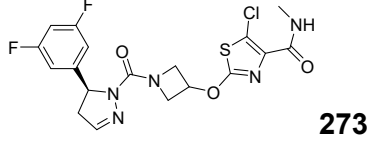
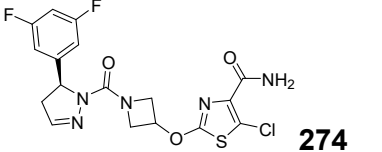
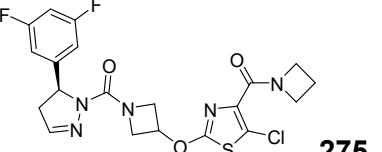
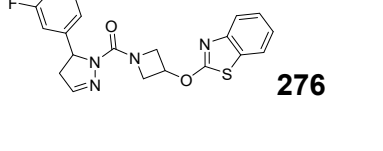
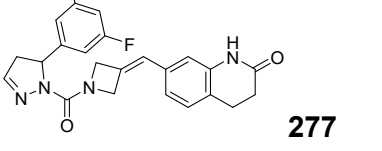
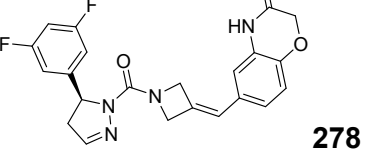
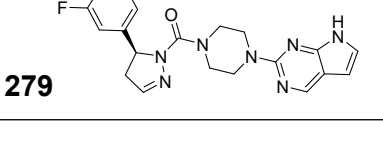
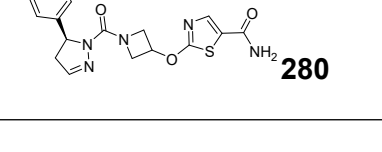
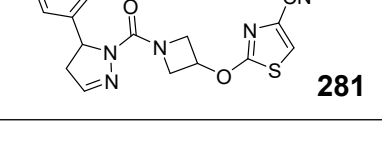
 157	 158	 159
 160	 161	 162
 163	 164	 165
 166	 167	 168
 169	 170	 171
 172	 173	 174
 175	 176	 177

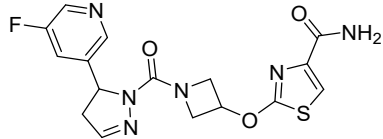
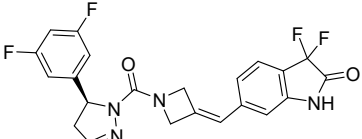
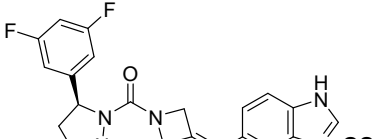
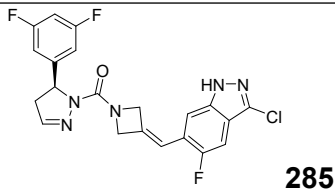
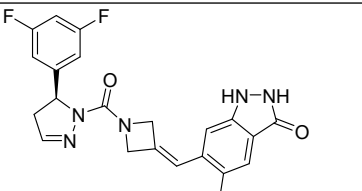
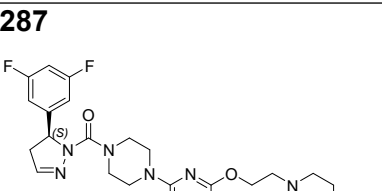
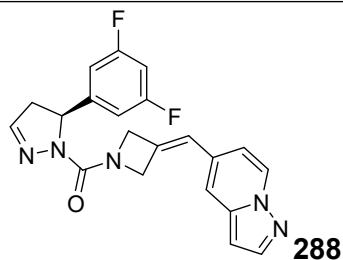
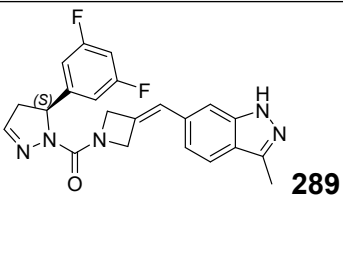
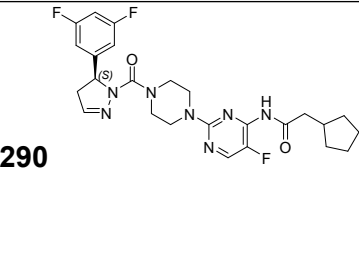
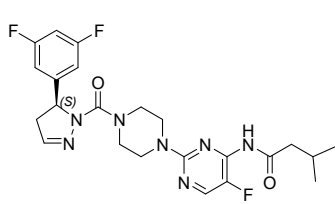
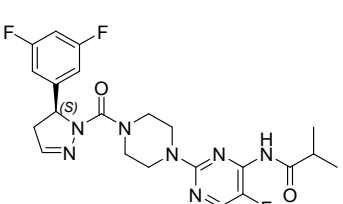
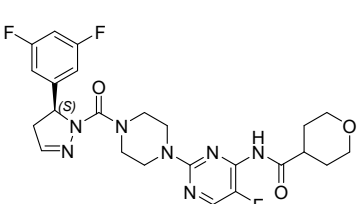
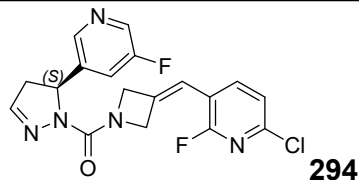
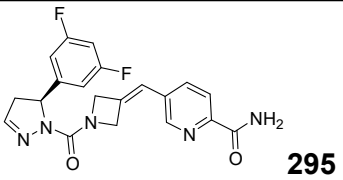
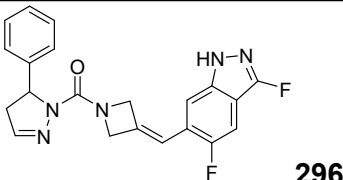
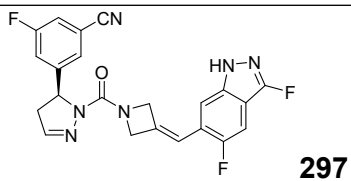
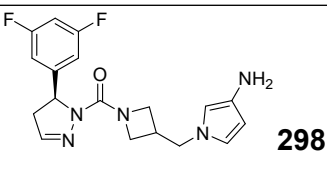
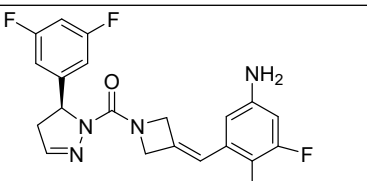
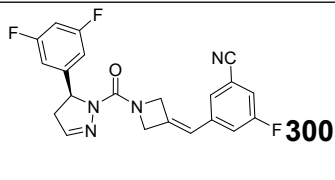
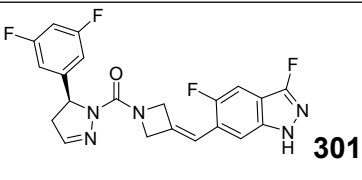
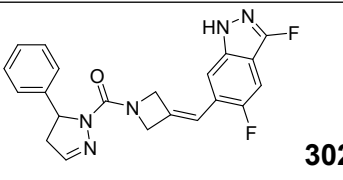
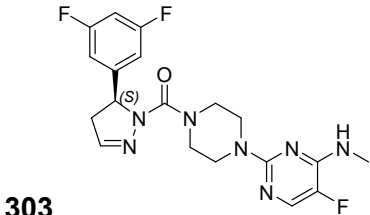
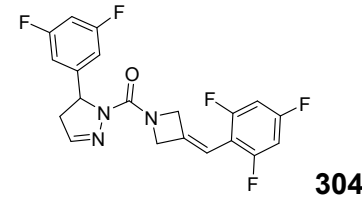
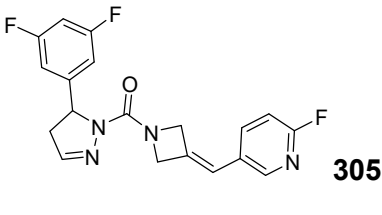
 178	176  179	 180
 181	 182	 183
 183	 184	 185
 186	 187	 188
 189	 190	 191
 192	 193	 194

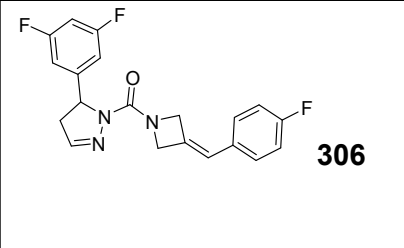
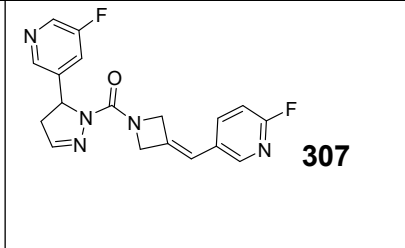
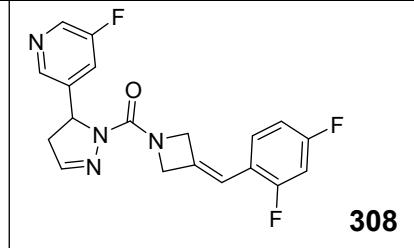
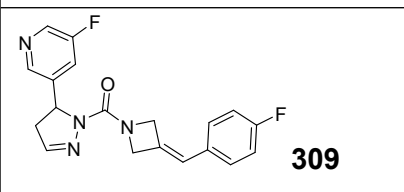
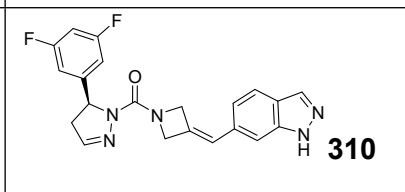
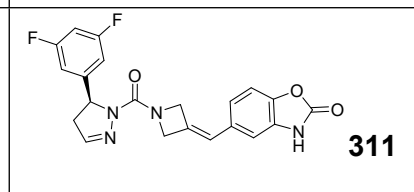
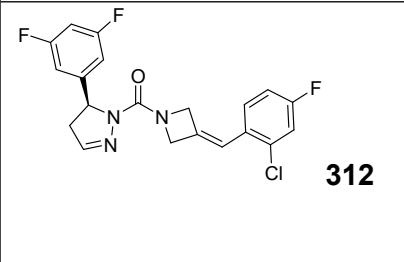
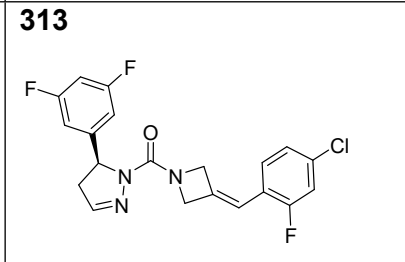
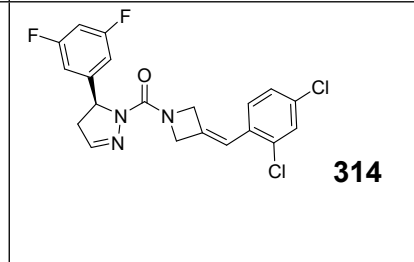
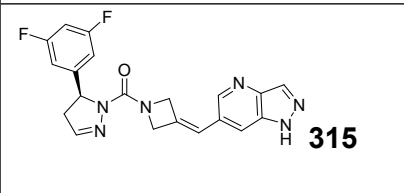
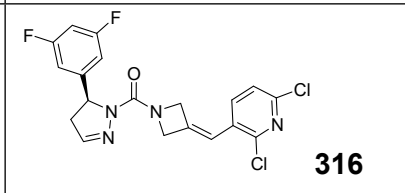
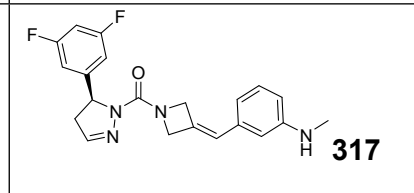
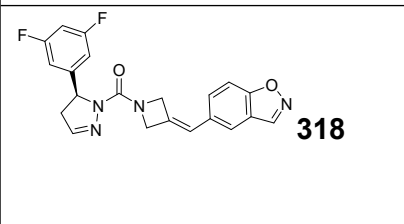
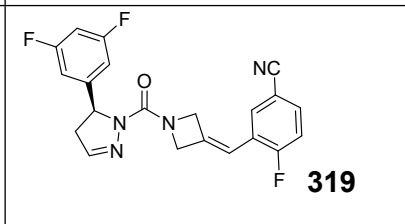
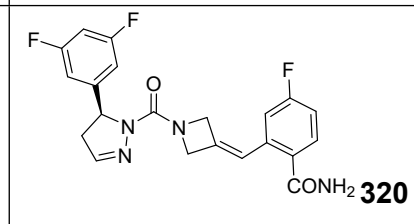
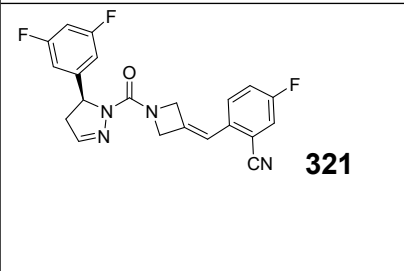
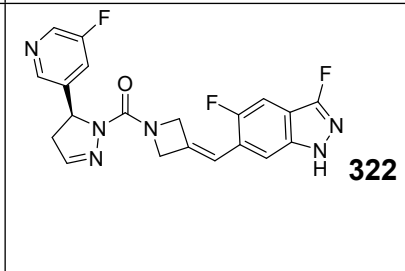
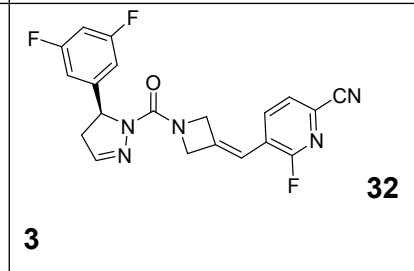
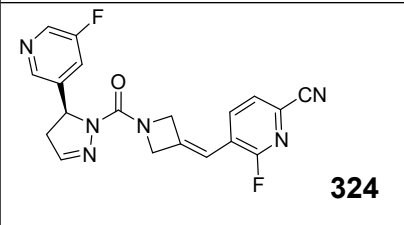
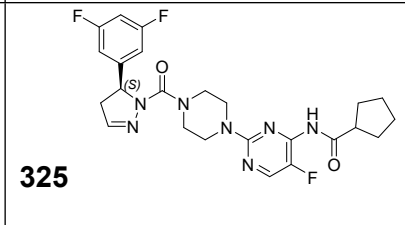
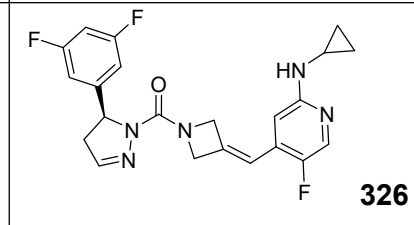
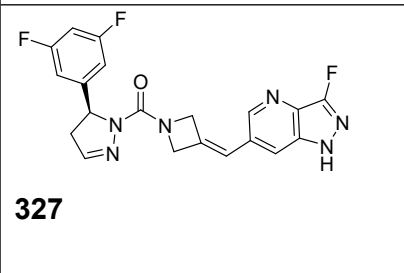
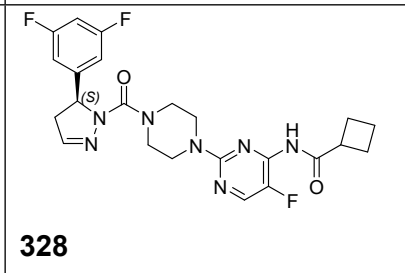
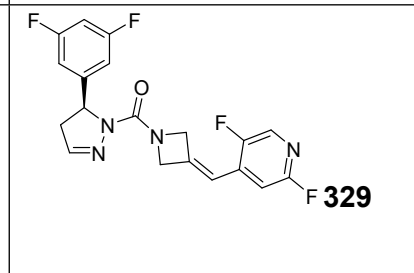
 195	 196	 197
 198	 199	 200
 201	 202	 203
 204	 205	 206
 207	 208	 209
 210	 211	 212
 213	 214	 215

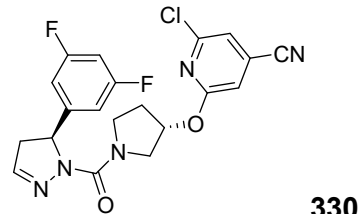
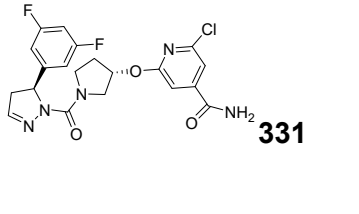
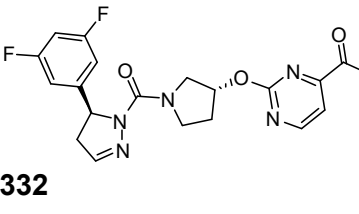
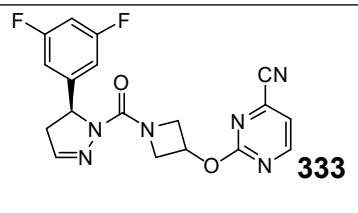
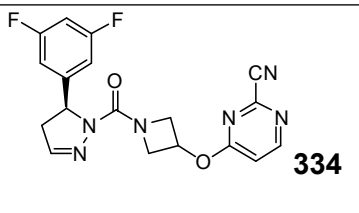
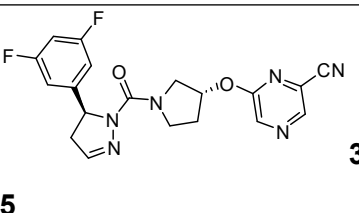
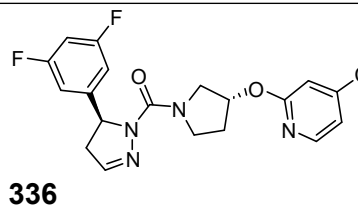
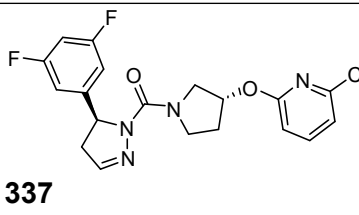
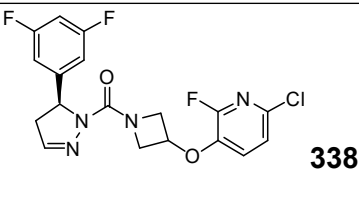
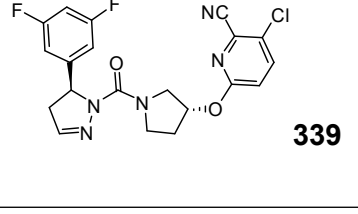
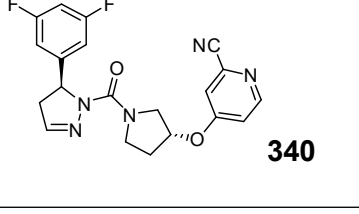
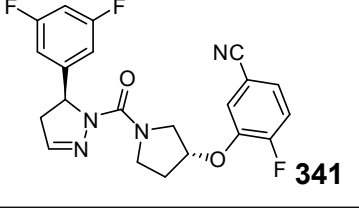
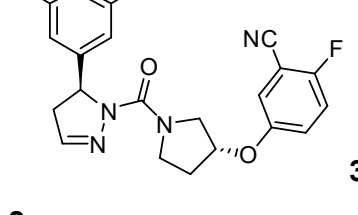
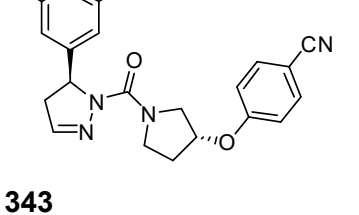
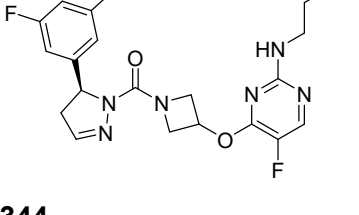
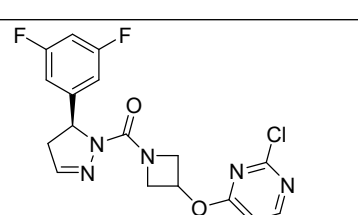
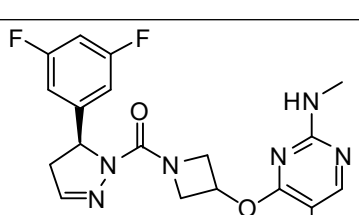
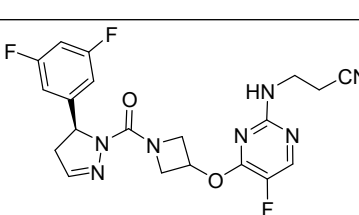
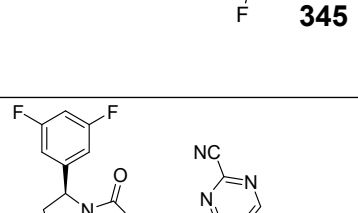
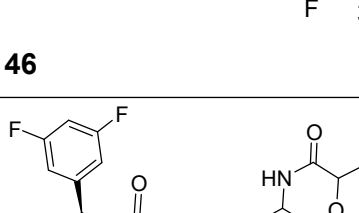
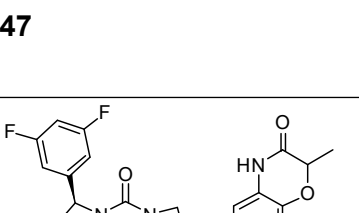
 21 6	 217	 218
 219	 220	 221
 222	 223	 224
 225	 226	 227
 228	 229	 230
 231	 232	 233
 234	 235	 236

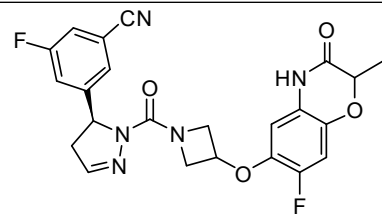
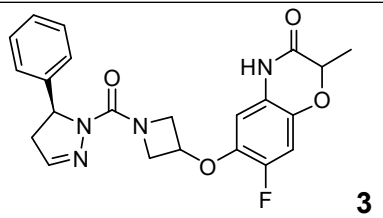
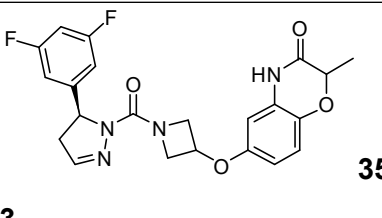
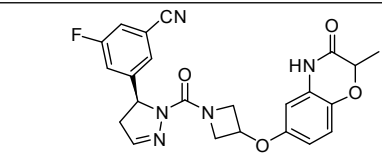
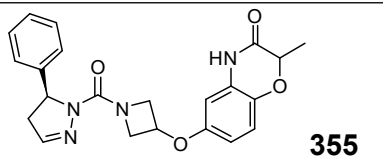
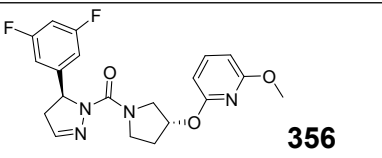
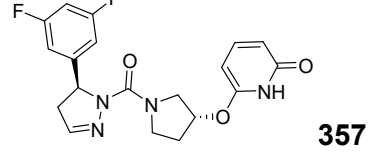
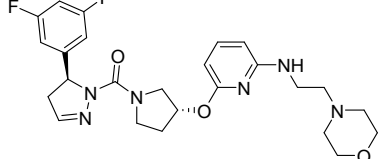
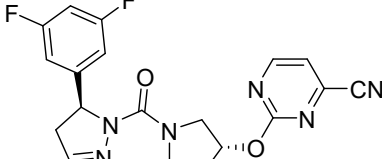
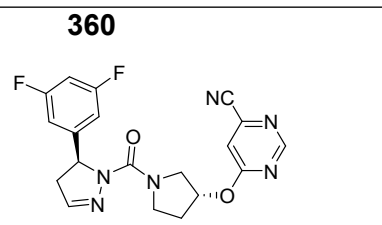
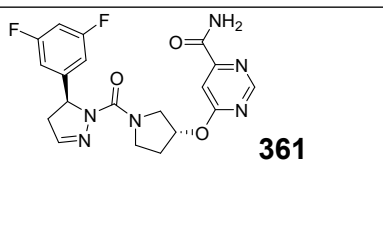
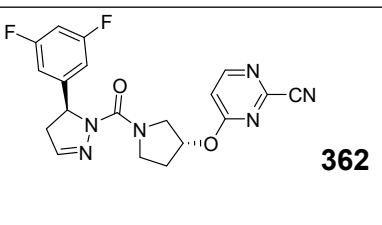
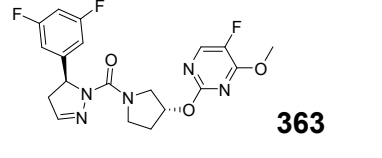
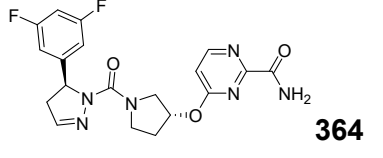
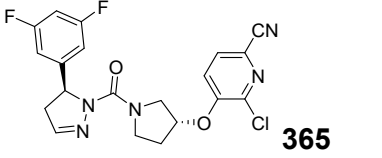
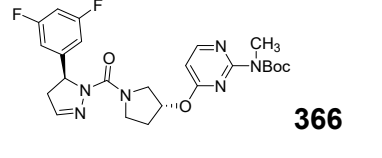
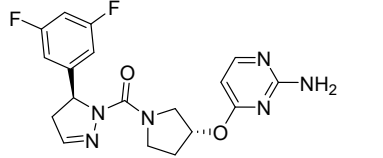
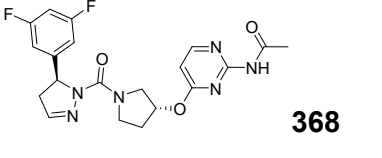
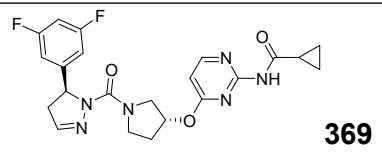
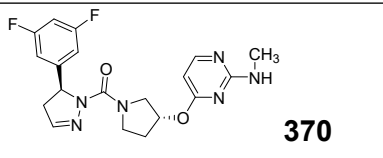
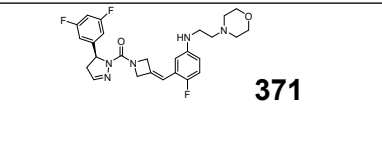
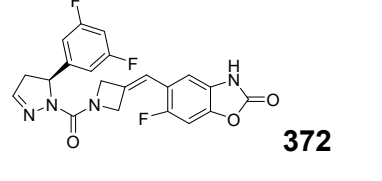
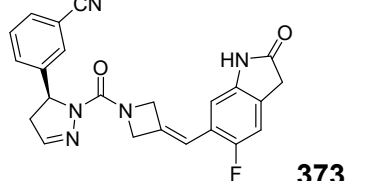
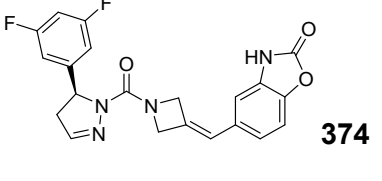
 237	 238	 239
 240	 241	 242
 243	 244	 245
 246	 247	 248
 249	 250	 251
 252	 253	 254
 255	 256	 257

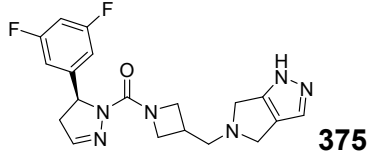
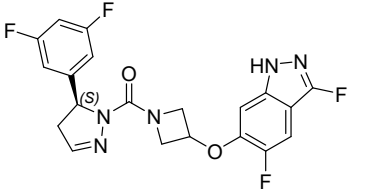
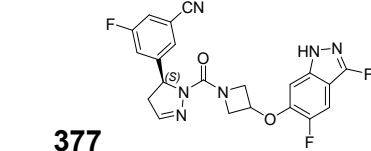
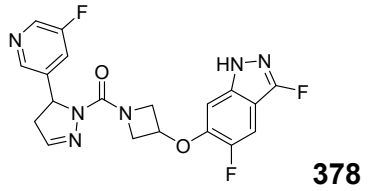
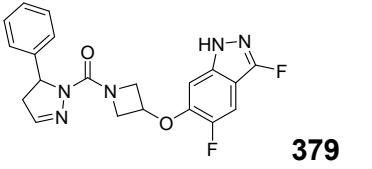
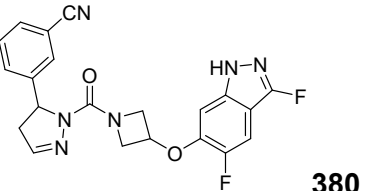
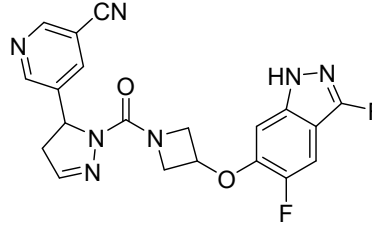
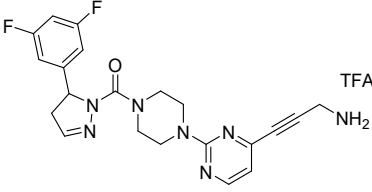
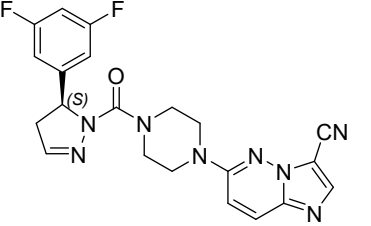
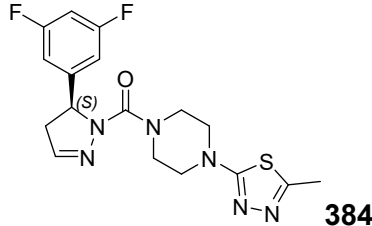
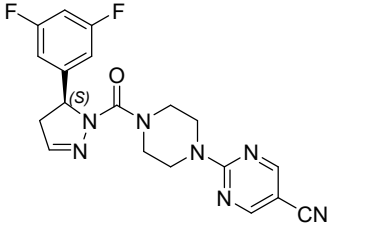
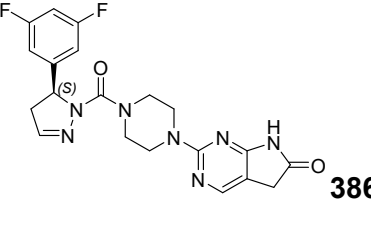
 258	 259	 260
 261	 262	 263
 264	 265	 266
 267	 268	 269
 270	 271	 272
 273	 274	 275
 276	 277	 278
 279	 280	 281

 282	 283	 4
 285	 286	 287
 288	 289	 290
 291	 292	 293
 294	 295	 296
 297	 298	 299
 300	 301	 302
 303	 304	 305

 306	 307	 308
 309	 310	 311
 312	 313	 314
 315	 316	 317
 318	 319	 320
 321	 322	 3
 324	 325	 326
 327	 328	 329

 330	 331	 332
 333	 334	 33
 336	 337	 338
 339	 340	 341
 34	 343	 344
 345	 3	 47
 348	 349	 350

 351	 52	 3
 354	 355	 356
 357	 358	 359
 360	 361	 362
 363	 364	 365
 366	 367	 368
 369	 370	 371
 372	 373	 374

 375	 376	 377
 378	 379	 380
 381	 382	 383
 384	 385	 386

Compuestos activos: Actividad inhibidora de la necrosis; Datos de la CE para 142-191 extrapolados:

#	EC ₅₀	#	EC ₅₀	#	EC ₅₀	#	EC ₅₀
1	1-10uM	53	1-1000 nM	107	1-1000 nM	163	1-1000 nM
2	1-1000 nM	54	1-1000 nM	108	1-1000 nM	164	1-1000 nM
3	1-1000 nM	55	1-1000 nM	109	1-1000 nM	165	1-1000 nM
4	1-1000 nM	56	1-1000 nM	110	1-1000 nM	166	1-1000 nM
5	1-1000 nM	57	1-1000 nM	111A	1-1000 nM	167	1-1000 nM
6	1-1000 nM	58	1-1000 nM	111B	1-10uM	168	1-1000 nM
7	1-1000 nM	59	1-1000 nM	112A	1-1000 nM	169	1-1000 nM
8	1-10uM	60	1-1000 nM	112B	1-10uM	170	1-1000 nM
9	1-1000 nM	61	1-1000 nM	113A	1-1000 nM	171	1-1000 nM
10	1-10uM	62	1-1000 nM	113B	1-10uM	172	1-1000 nM
11	1-1000 nM	63	1-1000 nM	114A	1-1000 nM	173	1-1000 nM
12	1-10uM	64	1-1000 nM	114B	1-10uM	174	1-1000 nM

13	1-1000 nM	65	1-1000 nM	115A	1-1000 nM	175	1-1000 nM
14	1-1000 nM	66	1-1000 nM	116B	1-10uM	176	1-1000 nM
15	1-10uM	67	1-1000 nM	117A	1-1000 nM	177	1-1000 nM
16	1-1000 nM	68	1-1000 nM	117B	1-1000 nM	178	1-1000 nM
17	1-1000 nM	69	1-1000 nM	118A	1-1000 nM	179	1-1000 nM
18	1-1000 nM	70	1-10uM	118B	1-1000 nM	180	1-1000 nM
19	1-10uM	71	1-1000 nM	119	1-1000 nM	181	1-1000 nM
20	1-10uM	72	1-1000 nM	120	1-10uM	182	1-1000 nM
21	1-1000 nM	73	1-1000 nM	121	1-1000 nM	183	1-1000 nM
22	1-10uM	74	1-1000 nM	122	1-10uM	184	1-1000 nM
23	1-1000 nM	75	1-1000 nM	123	1-1000 nM	185	1-1000 nM
24	1-1000 nM	76	1-1000 nM	124	1-10uM	186	1-1000 nM
25	1-10uM	77	1-1000 nM	125	1-10uM	187	1-1000 nM
26A	1-1000 nM	78	1-1000 nM	126	1-1000 nM	188	1-1000 nM
26B	1-10uM	79	1-1000 nM	127	1-1000 nM	189	1-1000 nM
27A	1-10uM	80	1-1000 nM	128	1-1000 nM	190	1-1000 nM
27B	1-1000 nM	81	1-1000 nM	129	1-1000 nM	191	1-1000 nM
28	1-1000 nM	82	1-1000 nM	130	1-1000 nM	169	1-1000 nM
29	1-1000 nM	83	1-1000 nM	131	1-1000 nM	170	1-1000 nM
30	1-1000 nM	84	1-1000 nM	131	1-1000 nM	171	1-1000 nM
31	1-1000 nM	85	1-1000 nM	132	1-1000 nM	172	1-1000 nM
32	1-1000 nM	86	1-1000 nM	133	1-1000 nM	173	1-1000 nM
33	1-1000 nM	87	1-1000 nM	134	1-1000 nM	174	1-1000 nM
34	1-10uM	88	1-1000 nM	135	1-1000 nM	175	1-1000 nM
35	1-10uM	89	1-10uM	136	1-1000 nM	176	1-1000 nM
36	1-1000 nM	90	1-10uM	137	1-1000 nM	177	1-1000 nM
37	1-1000 nM	91	1-10uM	138	1-1000 nM	178	1-1000 nM
38	1-1000 nM	92	1-1000 nM	139	1-1000 nM	179	1-1000 nM
39	1-1000 nM	93	1-10uM	140	1-1000 nM	180	1-1000 nM
40	1-1000 nM	94	1-10uM	141	1-1000 nM	181	1-1000 nM
41	1-1000 nM	95	1-10uM	142	1-1000 nM	182	1-1000 nM
42	1-1000 nM	96	1-10uM	143	1-1000 nM	183	1-1000 nM
43	1-1000 nM	97	1-10uM	144	1-1000 nM	184	1-1000 nM
44	1-10uM	98	1-10uM	145	1-1000 nM	185	1-1000 nM
45	1-1000 nM	99	1-10uM	155	1-1000 nM	186	1-1000 nM
46	1-1000 nM	100	1-1000 nM	156	1-1000 nM	187	1-1000 nM
47	1-1000 nM	101	1-1000 nM	157	1-1000 nM	188	1-1000 nM

48	1-1000 nM	102	1-10uM	158	1-1000 nM	189	1-1000 nM
49	1-1000 nM	103	1-10uM	159	1-1000 nM	190	1-1000 nM
50	1-1000 nM	104	1-1000 nM	160	1-1000 nM	191	1-1000 nM
51	1-1000 nM	105	1-10uM	161	1-1000 nM		
52	1-1000 nM	106	1-10uM	162	1-1000 nM		

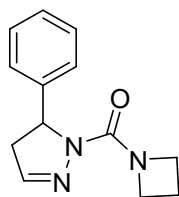
#	EC₅₀	#	EC₅₀	#	EC₅₀	#	EC₅₀
192	1-1000nM	241	1-1000nM	290	1-1000nM	339	1-1000nM
193	1-1000nM	242	1-1000nM	291	1-1000nM	340	1-1000nM
194	1-1000nM	243	1-1000nM	292	1-1000nM	341	1-1000nM
195	1-1000nM	244	1-1000nM	293	1-1000nM	342	1-1000nM
196	1-1000nM	245	1-1000nM	294	1-1000nM	343	1-1000nM
197	1-1000nM	246	1-1000nM	295	1-1000nM	344	1-1000nM
198	1-1000nM	247	1-1000nM	296	1-1000nM	345	1-1000nM
199	1-1000nM	248	1-1000nM	297	1-1000nM	346	1-1000nM
200	1-1000nM	249	1-1000nM	298	1-1000nM	347	1-1000nM
201	1-1000nM	250	1-1000nM	299	1-1000nM	348	1-1000nM
202	1-1000nM	251	1-1000nM	300	1-1000nM	349	1-1000nM
203	1-1000nM	252	1-1000nM	301	1-1000nM	350	1-1000nM
204	1-1000nM	253	1-1000nM	302	1-1000nM	351	1-1000nM
205	1-1000nM	254	1-1000nM	303	1-1000nM	352	1-1000nM
206	1-1000nM	255	1-1000nM	304	1-1000nM	353	1-1000nM
207	1-1000nM	256	1-1000nM	305	1-1000nM	354	1-1000nM
208	1-1000nM	257	1-1000nM	306	1-1000nM	355	1-1000nM
209	1-1000nM	258	1-1000nM	307	1-1000nM	356	1-1000nM
210	1-1000nM	259	1-1000nM	308	1-1000nM	357	1-1000nM
211	1-1000nM	260	1-1000nM	309	1-1000nM	358	1-1000nM
212	1-1000nM	261	1-1000nM	310	1-1000nM	359	1-1000nM
213	1-1000nM	262	1-1000nM	311	1-1000nM	360	1-1000nM
214	1-1000nM	263	1-1000nM	312	1-1000nM	361	1-1000nM
215	1-1000nM	264	1-1000nM	313	1-1000nM	362	1-1000nM
216	1-1000nM	265	1-1000nM	314	1-1000nM	363	1-1000nM
217	1-1000nM	266	1-1000nM	315	1-1000nM	364	1-1000nM
218	1-1000nM	267	1-1000nM	316	1-1000nM	365	1-1000nM
219	1-1000nM	268	1-1000nM	317	1-1000nM	366	1-1000nM
220	1-1000nM	269	1-1000nM	318	1-1000nM	367	1-1000nM
221	1-1000nM	270	1-1000nM	319	1-1000nM	368	1-1000nM

222	1-1000nM	271	1-1000nM	320	1-1000nM	369	1-1000nM
223	1-1000nM	272	1-1000nM	321	1-1000nM	370	1-1000nM
224	1-1000nM	273	1-1000nM	322	1-1000nM	371	1-1000nM
225	1-1000nM	274	1-1000nM	323	1-1000nM	372	1-1000nM
226	1-1000nM	275	1-1000nM	324	1-1000nM	373	1-1000nM
227	1-1000nM	276	1-1000nM	325	1-1000nM	374	1-1000nM
228	1-1000nM	277	1-1000nM	326	1-1000nM	375	1-1000nM
229	1-1000nM	278	1-1000nM	327	1-1000nM	376	1-1000nM
230	1-1000nM	279	1-1000nM	328	1-1000nM	377	1-1000nM
231	1-1000nM	280	1-1000nM	329	1-1000nM	378	1-1000nM
232	1-1000nM	281	1-1000nM	330	1-1000nM	379	1-1000nM
233	1-1000nM	282	1-1000nM	331	1-1000nM	380	1-1000nM
234	1-1000nM	283	1-1000nM	332	1-1000nM	381	1-1000nM
235	1-1000nM	284	1-1000nM	333	1-1000nM	382	1-1000nM
236	1-1000nM	285	1-1000nM	334	1-1000nM	383	1-1000nM
237	1-1000nM	286	1-1000nM	335	1-1000nM	384	1-1000nM
238	1-1000nM	287	1-1000nM	336	1-1000nM	385	1-1000nM
239	1-1000nM	288	1-1000nM	337	1-1000nM	386	1-1000nM
240	1-1000nM	289	1-1000nM	338	1-1000nM		

La CI50 del ensayo de quinasas hRIP1 se correlacionó con nuestra CI50 del ensayo de necrosis celular; datos representativos y ejemplares:

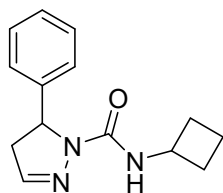
Compuesto N°	Ensayo de quinasas RIP1 humana IC50 (nM)	Ensayo de viabilidad celular, EC50 (nM)
14	100-1000nM	1-1000 nM
1	~1000nM	1-10000 nM
80	<100nM	1-100 nM
76	<100nM	1-100 nM
132	<100nM	1-100 nM
26A	<100nM	1-1000 nM
26B	>1000nM	>1000nM
41	<100nM	1-100 nM

Síntesis

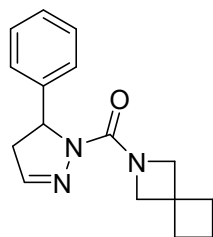
Compuesto 1: azetidín-1-il (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona

A una solución enfriada de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (200 mg, 1,37 mmol) en DCM seco se le añadió piridina (216,7 mg, 2,74 mmol), seguido de trifosgeno añadido.

(162,6 mg, 0,548 mmol) en lotes. La mezcla se agitó a 0°C durante 3 h. Azetidina (150 mg, 2,7 mmol) y TEA (270 mg, 2,7 mmol) se disolvieron en DCM seco (5 ml) y la mezcla de reacción anterior se añadió a la solución y se agitó durante la noche. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto 1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 3H), 6,73 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 12,2, 6,5 Hz, 1 H), 4,22 - 4,04 (m, 4 H), 3,30 (ddd, J = 18,5, 12,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,69 (ddd, J = 18,5, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 2,26 - 2,11 (m, 2H). CL-EM (m / z) 230,30 (M + H +).

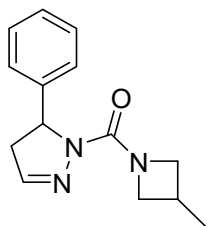
Compuesto 2: N-ciclobutil-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxamida

El compuesto del título 2 se preparó con un rendimiento del 35% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (300 mg), ciclobutanamina (180 mg) y trifosgeno (280 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 1. LC -MS (m / z) 244,3 (M + H +)

Compuesto 3: (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (2-azaespiro [3.3] heptan-2-il) metanona

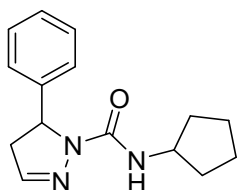
El compuesto del título 3 se preparó con un rendimiento del 40% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (300 mg), 2-azaespiro [3.3] heptano (530 mg) y trifosgeno (280 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito. para el compuesto 1. CL-EM (m / z) 270,4 (M + H +).

Compuesto 4: (3-metilazetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



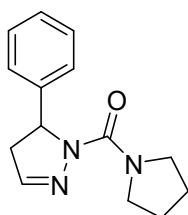
El compuesto del título 4 se preparó con un rendimiento del 16% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (200 mg), clorhidrato de 3-metilazetidina (290 mg) y trifosgeno (162,5 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 6.73 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 4.23 (dt, J = 21.5, 8.6 Hz, 2H), 3.69 (ddd, J = 34.7, 8.8, 5.7 Hz, 2H), 3.30 (ddd, J = 18.4, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 18.4, 6.5, 1.7 Hz, 1 H), 2.66 - 2.58 (m, 1 H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 244,3 (M + H +)

Compuesto 5: N-ciclopentil-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxamida

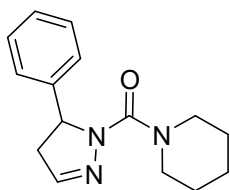


El compuesto del título 5 se preparó con un rendimiento del 36% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (200 mg), ciclopentanamina (230 mg) y trifosgeno (162,5 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto ^1H NMR. (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 6.74 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 12.2, 6.1 Hz, 2H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.40 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 18.6, 6.2, 1.8 Hz, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.71 - 1.50 (m, 4H), 1.45 - 1.34 (m, 2H). CL-EM (m / z) 258,34 (M + H +)

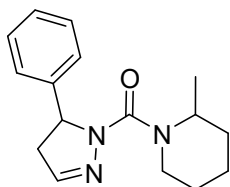
Compuesto 6: (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (pirrolidin-1-il) metanona



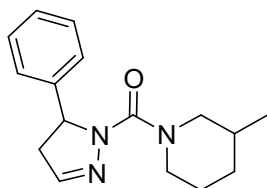
El compuesto del título 6 se preparó con un rendimiento del 35% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (200 mg), pirrolidina (190 mg) y trifosgeno (162,5 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 - 7.26 (m, 3 H), 7.26 - 7.19 (m, 2 H), 6.74 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 5.34 (dd, J = 12.0, 9.1 Hz, 1 H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.28 (ddd, J = 18.2, 12.0, 1.8 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.3, 9.1, 1.7 Hz, 1H), 1.93 - 1.72 (m, 4H). LC-MS (m / z) 244,31 (M + H +)

Compuesto 7: (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperidin-1-il) metanona

El compuesto del título 7 se preparó con un rendimiento del 8,5% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (200 mg), piperidina (235 mg) y trifosgeno (250 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.25 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.78 (brs, 1H), 5.33 (dd, J = 11.6, 10.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.38 (m, 4 H), 3.25 (ddd, J = 18.1, 11.7, 1.6 Hz, 1 H), 2.68 (ddd, J = 18.2, 10.3, 1.5 Hz, 1 H), 1.70 - 1.40 (m, 6 H). CL-EM (m / z) 258,3 (M + H +)

Compuesto 8: (2-metilpiperidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona

El compuesto del título 8 se preparó con un rendimiento del 17% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (13 mg), 2-metilpiperidina (8,91 mg) y trifosgeno (7,1 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.79 (brs, 1H), 5.32 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 4.72-4.66 (m, 1 H), 3.89 (dd, J = 13.6, 3.2 Hz, 1 H), 3.24 (ddd, J = 18.0, 11.6, 1.2 Hz, 1 H), 3.02 (td, J = 13.4, 2.8 Hz, 1 H), 2.73 - 2.61 (m, 1 H), 1.81 - 1.69 (m, 1 H), 1.62-1.35 (m, 5 H), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 272,4 (M + H +)

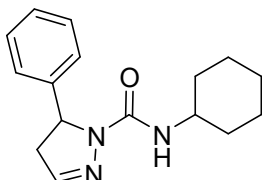
Compuesto 9: (3-metilpiperidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona

A una solución enfriada de trifosgeno (320 mg, 1,08 mmol) en DCM seco (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de mezcla de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (400 mg, 2,74 mmol) y TEA (550 mg., 5,44 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 3h.

Se disolvió 3-metilpiperidina (260 mg, 2,7 mmol) y la TEA (270 mg, 2,7 mmol) en DCM seco (5 ml), y se añadió a la solución un volumen de la mitad de la mezcla de reacción y se agitó durante una noche. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó con (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA/PE=1/3)

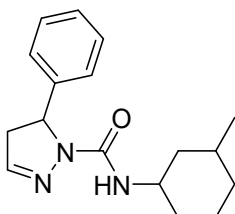
para dar el compuesto 9 (180 mg, 48,2%) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 - 7,25 (m, 3H), 7,24-7,22 (m, 2H), 6,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,39 - 5,24 (t, J = 10,81 Hz, 1H), 4,22 (ddd, J = 11,1, 3,3, 1,7 Hz, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 1H), 3,25 (ddd, J = 18,1, 11,7, 1,7 Hz, 1H), 2,97 - 2,83 (m, 1H), 2,68 (ddd, J = 12,1, 10,3, 1,4 Hz, 1H), 2,53 - 2,36 (m, 1H), 1,74 (dddd, J = 25,1, 10,4, 7,7, 3,8 Hz, 1H), 1,70 - 1,50 (m, 2H), 1,16 - 1,00 (m, 2H), 0,89 - 0,78 (m, 3H). LC-MS (m/z) 272,40 ($M+H^+$).

Compuesto 10: N-ciclohexil-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxamida:



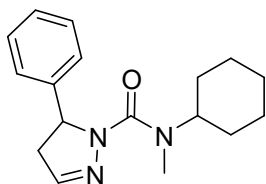
El compuesto del título 10 se preparó con un rendimiento del 8,5% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (300 mg), ciclohexanamina (240 mg) y trifosgeno (280 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 6.74 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.30 - 5.22 (m, 1 H), 3.60 (ddd, J = 14,8, 10,6, 4,2 Hz, 1 H), 3.39 (ddd, J = 18,6, 12,2, 1,7 Hz, 1 H), 2.79 (ddd, J = 18,6, 6,2, 1,7 Hz, 1 H), 1.90 (dd, J = 18,0, 14,6 Hz, 2 H), 1.73 - 1.61 (m, 2 H), 1.39 - 1.05 (m, 6 H). CL-EM (m/z) 272,4 ($M + H^+$).

Compuesto 11: N- (3-metilciclohexil) -5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxamida



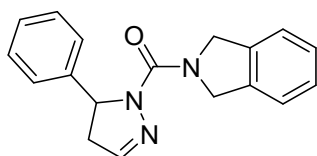
El compuesto del título 11 se preparó con un rendimiento del 25,5% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (200 mg), 3-metilciclohexan-1-amina (233 mg) y trifosgeno (162,3 mg) de acuerdo con el procedimiento. delineado para el compuesto 9. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.76 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5.29 (ddd, J = 12,3, 6,1, 3,3 Hz, 1 H), 3.68 - 3.54 (m, 1 H), 3.42 (dddd, J = 18,5, 12,2, 3,1, 1,7 Hz, 1H), 3.25 (dt, J = 14,3, 4,5 Hz, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 3H). CL-EM (m/z) 286,4 ($M + H^+$)

Compuesto 12: N-ciclohexil-N-metil-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxamida



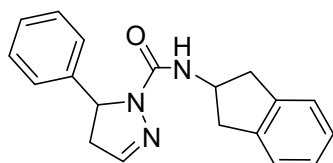
El compuesto del título 12 se preparó con un rendimiento del 15% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (200 mg), 3-metilciclohexan-1-amina (305 mg) y trifosgeno (162 mg) de acuerdo con el procedimiento. delineado para el compuesto 1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.30 (m, 3H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.34 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H) , 4.02 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 17.2, 12.4$ Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.70 (dd, $J = 18.6, 11.3$ Hz, 1H), 1.81-1.58 (m, 4 H), 1.51 - 1.24 (m, 5 H), 1.13 - 1.01 (m, 1 H) .LC-MS (m/z) 286,20 ($M + H^+$)

Compuesto 13: isoindolin-2-il (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



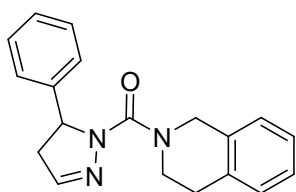
El compuesto del título 13 se preparó con un rendimiento del 23% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (300 mg), isoindolina (320 mg) y trifosgeno (162,5 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.30 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H) 7.23 - 7.11 (m, 5H), 6.72 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 12.2, 6.1$ Hz, 1 H), 4.72 - 4.55 (m, 1 H), 3.40 (ddd, $J = 18.6, 12.2, 1.7$ Hz, 1 H), 3.34 - 3.23 (m, 2 H), 2.87 - 2.74 (m, 3H) .LC-EM (m/z) 292,4 ($M + H^+$)

Compuesto 14: N- (2,3-dihidro-1H-inden-2-il) -5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxamida



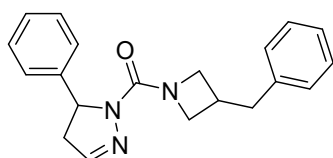
El compuesto 14 del título se preparó con un rendimiento del 20% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (300 mg), 2,3-dihidro-1H-inden-2-amina (450 mg) y trifosgeno (162,5 mg). mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 1. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.30 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 5H), 6.72 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 6.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 5.28 (dd, $J = 12.2, 6.1$ Hz, 1 H), 4.72 - 4.55 (m, 1 H), 3.40 (ddd, $J = 18.6, 12.2, 1.7$ Hz, 1 H), 3.34 - 3.23 (m, 2 H), 2.87 - 2.74 (m, 3 H). CL-EM (m/z) 306,4 ($M + H^+$). CL-EM (m/z) 306,4 ($M + H^+$)

Compuesto 15: (3,4-dihidroisoquinolin-2 (1H) -il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



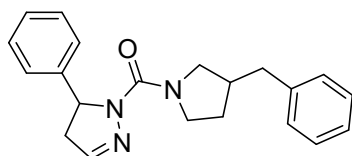
El compuesto del título 15 se preparó con un rendimiento del 30,6% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (25 mg), 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (50 mg) y trifosgeno (12,7 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 1. CL-EM (m / z) 306,4 (M + H +)

Compuesto 16: (3-bencilazetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



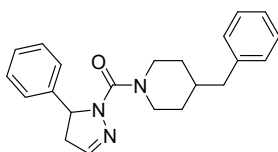
El compuesto del título 16 se preparó con un rendimiento del 64,6% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (25 mg), 3-bencilazetidina y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 1.) δ 7.36-7.26 (m, 4H), 7.26-7.12 (m, 6H), 6.75 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 5.31 (dd, 1H, J = 12.4, 6.4 Hz), 4.25 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 4.18 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.92 (dd, 1H, J = 8.8, 5.6 Hz), 3.83 (dd, 1H, J = 8.8, 5.6 Hz), 3.32 (ddd, 1H, J = 18.5, 12.0, 1.6 Hz), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.72 (ddd, 1H, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz). CL-EM (m / z): 320,35 [M + H] +.

Compuesto 17: (3-bencilpirrolidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 17 se preparó con un rendimiento del 64,6% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (25 mg), 3-bencilazetidina y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.35 (m, 7H), 7.13-7.25 (m, 3H), 6.74-6.76 (m, 1H), 5.31-5.37 (m, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 1H), 2.59-2.77 (m, 3H), 2.29-2.46 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 1H), 1.51-1.68 (m, 1H). CL-EM (m / z): 334,41 [M + H] +.

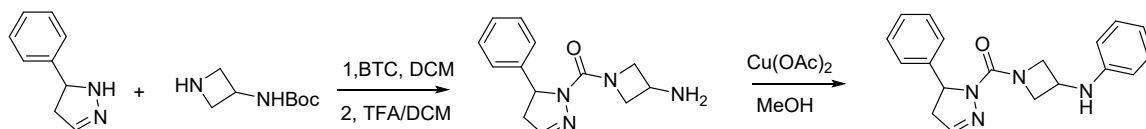
Compuesto 18: (4-bencilpiperidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 18 se preparó con un rendimiento del 14% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol, 4-bencilpiperidina y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito

para el compuesto 9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,28 (m, 5H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,80 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 11,7, 10,3 Hz, 1 H), 4,33 - 4,25 (m, 1 H), 4,19 (ddt, J = 13,4, 4,4, 2,3 Hz, 1 H), 3,28 (ddd, J = 18,2, 11,8, 1,8 Hz, 1 H), 2,86 - 2,77 (m, 1 H), 2,77 - 2,65 (m, 2 H), 2,54 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,80 - 1,58 (m, 1 H), 1,40 - 1,29 (m, 2 H), 1,24 - 1,08 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 348,5 (M + H +)

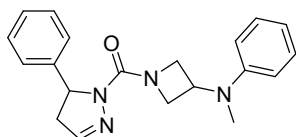
Compuesto 19: (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (fenilamino) azetidin-1-il) metanona



Se preparó carbamato de terc-butil (1- (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) (50 mg) mediante el método descrito para el compuesto 1, que se disolvió en DCM (6 ml), se añadió 1 ml de TFA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró para dar la (3-aminoazetidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona bruta (30 mg). CL-EM (m / z) 244,4 (M + H +).

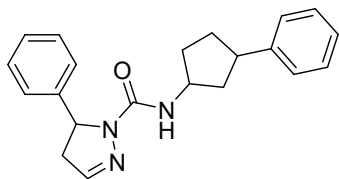
Una mezcla de (3-aminoazetidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (30 mg), ácido fenilborónico (20 mg), Cu (OAc) 2 (3 mg)), Se agitó TEA (30 mg) en DCM (10 ml) a 65°C durante 16 h. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 19 (14 mg, 32%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 - 7,22 (m, 9 H), 6,74 (s, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 4,84 - 4,10 (m, 5 H), 3,33 (dd, J = 18,6, 12,4 Hz, 1 H), 2,97 (s, 3 H), 2,72 (dd, J = 18,8, 5,8 Hz, 1 H) LC-MS (m / z) 321,40 (M + H +).

Compuesto 20: (3- (metil (fenil) amino) azetidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



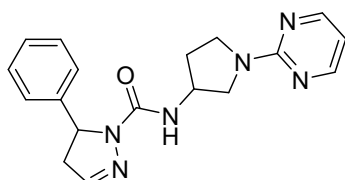
El compuesto del título 20 se preparó con un rendimiento del 15% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol, N-metil-N-fenilazetidin-3-amina y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 - 7,26 (m, 3 H), 7,24 - 6,98 (m, 7 H), 6,77 (s, 1 H), 5,30 (dd, J = 11,9, 5,8 Hz, 1 H), 4,34-4,28 (m, 5 H), 3,33 (dd, J = 18,6, 12,4 Hz, 1 H), 2,97 (s, 3 H), 2,72 (dd, J = 18,8, 5,8 Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 335,5 (M + H +)

Compuesto 21: 5-fenil-N- (3-fenilciclopentil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxamida



El compuesto del título 21 se preparó con un rendimiento del 14% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (100 mg), 3-fenilciclopentan-1-amina (100 mg) y trifosgeno (81 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,14 (m, 10 H), 6,79 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,99 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,31 (dd, J = 12,2, 6,0 Hz, 1 H), 4,39-4,23 (m, 1 H), 3,44 (dd, J = 18,4, 12,4 Hz, 1 H), 3,29 - 2,99 (m, 2 H), 2,83 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 2,64 - 2,50 (m, 1 H), 2,38 - 1,96 (m, 3 H), 1,85 - 1,45 (m, 3 H). CL-EM (m / z) 334,4 (M + H +)

Compuesto 22: 5-fenil-N- (1- (pirimidin-2-il) pirrolidin-3-il) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxamida



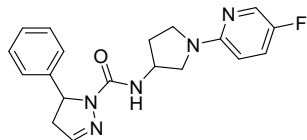
A una solución de 2-bromopirimidina (150 mg) en DMF (5 ml) se le añadió pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (200 mg) y K₂CO₃ (400 mg). La mezcla se agitó a 95 ° C durante la noche en N₂. La mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EA (15 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación por cromatografía en gel de sílice.

(EA / PE = 1/1) para dar (1- (pirimidin-2-il) pirrolidin-3-il) carbamato de terc-butilo (170 mg, 68,5%) como un sólido amarillo claro. CL-EM (m / z) 265,4 (M + H +).

A una solución de (1- (pirimidin-2-il) pirrolidin-3-il) carbamato de terc-butilo (170 mg) en DCM (5 ml) a 0°C se le añadió 1 ml de TFA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a sequedad y se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió TEA (270 mg). Se añadió una solución de cloruro de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonilo (1,35 mmol, preparado mediante el procedimiento descrito para el compuesto 1) en 2,5 ml de DCM a la mezcla anterior a 0 ° C y se agitó a temperatura ambiente. temperatura durante la noche. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EA / PE = 1/1) para dar el compuesto 22 (74 mg, 16,2%) en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,37 - 7,26 (m, 2 H), 7,26 - 7,13 (m, 3 H), 6,78 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,54 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,06 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,29 (ddd, J = 12,1, 6,0, 3,3 Hz, 1 H), 4,53 (dd, J = 11,9, 5,8 Hz, 1 H), 3,87 (ddd, J = 11,6, 6,2, 2,2 Hz, 1 H), 3,72 (ddd, J = 13,8, 7,6, 4,9 Hz, 2 H), 3,59 - 3,37 (m,

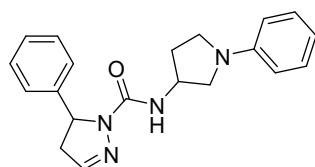
2 H), 2,82 (ddt, J = 18,7, 6,0, 1,6 Hz, 1 H), 2,28 (dd, J = 13,6, 6,7 Hz, 1 H), 2,04 (dd, J = 14,8, 6,7 Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 337,40 (M + H +).

Compuesto 23: N- (1- (5-fluoropiridin-2-il) pirrolidin-3-il) -5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxamida



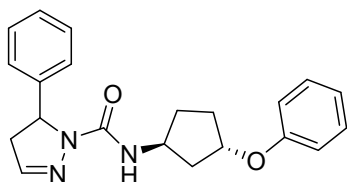
El compuesto del título 23 se preparó con un rendimiento del 34% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol, 1- (5-fluoropiridin-2-il) pirrolidin-3-amina y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 9. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 6.78 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 6.29 (dd, 1H, J = 9.2, 3.2 Hz), 6.06 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.29 (dd, 1H, J = 12.4, 6.0 Hz), 4.55-4.48 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H, J = 10.4, 6.4 Hz), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.43 (ddd, 1H, J = 18.8, 12.4, 1.6 Hz), 3.34 (dd, 1H, J = 10.4, 4.4 Hz), 2.82 (ddd, 1H, J = 18.4, 6.0, 1.6 Hz), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 1H). CL-EM (m / z): 354,39 [M + H] $^+$

Compuesto 24: 5-fenil-N- (1-fenilpirrolidin-3-il) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxamida



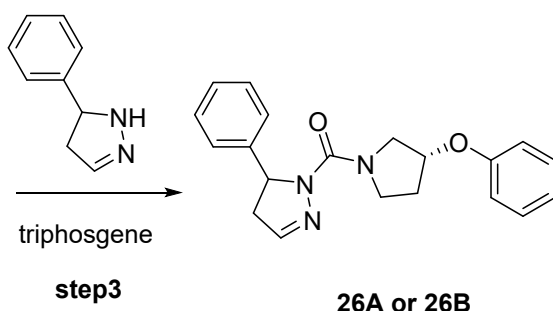
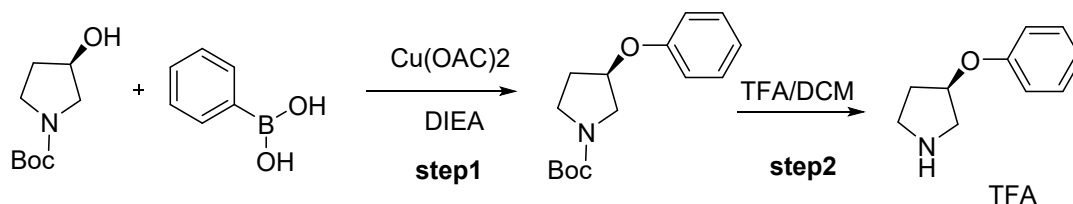
El compuesto del título 24 se preparó con un rendimiento del 8,1% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol, 1-fenilpirrolidin-3-amina y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 9. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.30 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 4H), 6.78 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 6.71-6.67 (m, 1H), 6.58-6.55 (m, 1H), 6.09 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.28 (dd, 1H, J = 12.4, 6.0 Hz), 4.56-4.48 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H, J = 10.0, 6.4 Hz), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.23 (dd, 1H, J = 8.4, 4.0 Hz), 2.82 (ddd, 1H, J = 18.8, 6.0, 1.6 Hz), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H). CL-EM (m / z): 335,40 [M + H] $^+$

Compuesto 25: N - ((1S, 3S) -3-fenoxiciclopentil) -5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxamida



El compuesto del título 25 se preparó con un rendimiento del 23% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol, (1S, 3S) -3-fenoxiciclopentan-1-amina y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 9. LC- EM (m / z) 350,4 (M + H ⁺)

Compuesto 26: ((R) -3-fenoxipirrolidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



Paso 1: preparación de (R) -3-fenoxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

Una mezcla de (R) -3-hidroxipirrolidina-1carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,67 mmol), ácido fenilborónico (490 mg, 4 mmol), Cu (OAc) 2 (1,07 g, 5,34 mmol), piridina (422 mg, 5,34 mmol) y se agitó DIEA (0,9 ml) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente durante 16 h.

La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación por cromatografía en gel de sílice para dar 200 mg del producto deseado. CL-EM (m / z) 264,4 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Paso 2: preparación de ácido (R) -3-fenoxipirrolidina trifluoroacético

Se disolvió (R) -3-fenoxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg) en DCM (3 ml) y se añadió TFA (865 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y se extrajo con DCM, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó con (Na_2SO_4) y se concentró para dar el producto bruto (200 mg), que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 164,2 ($\text{M} + \text{H}^+$)

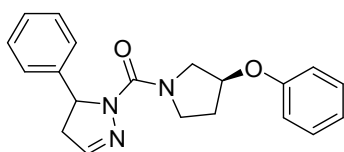
Paso 3: preparación de ((R) -3-fenoxipirrolidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (26)

A una solución enfriada de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (121 mg, 0,83 mmol) en DCM seco (2 ml) se le añadió TEA (168 mg, 1,66 mmol), seguido de trifosgeno añadido (99 mg, 0,33 mmol) en tres lotes. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2 h. Se disolvieron ácido (R) -3-fenoxipirrolidina trifluoroacético (200 mg) y TEA (231 mg, 2,28 mmol) en DCM seco (5 ml), y la mezcla de reacción anterior se añadió a la solución y se agitó durante la noche. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar una mezcla de racemato. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto 26A y 26B.

Compuesto **26A**: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32 - 7,25 (m, 5H), 7,24 - 7,20 (m, 2H), 6,94 (ddd, J = 8,4, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 6,87 - 6,85 (m, 1 H), 6,84 (dd, J = 2,0, 1,0 Hz, 1 H), 6,75 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 5,35 (dd, J = 12,0, 9,2 Hz, 1 H), 4,88 (t, J = 4,3 Hz, 1 H), 3,94 (dd, J = 12,8, 4,4 Hz, 1 H), 3,84 (td, J = 11,1, 6,6 Hz, 1 H), 3,72 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 3,68 - 3,61 (m, 1 H), 3,29 (ddd, J = 18,4, 12,1, 1,8 Hz, 1 H), 2,70 (ddd, J = 18,4, 9,2, 1,6 Hz, 1 H), 2,19 (ddd, J = 13,4, 6,6, 1,7 Hz, 1 H), 2,07 - 1,95 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 336,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto **26B**: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 - 7,20 (m, 7 H), 6,94 (tt, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H), 6,89 - 6,83 (m, 2 H), 6,75 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 13,6, 5,9 Hz, 1H), 4,89-4,85 (m, 1H), 3,96 - 3,80 (m, 3H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,28 (ddd, J = 18,3, 11,9, 1,7 Hz, 1 H), 2,69 (ddd, J = 18,3, 7,7, 1,7 Hz, 1 H), 2,12 (ddd, J = 7,3, 6,3, 3,5 Hz, 2 H). CL-EM (m / z) 336,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 27: ((S) -3-fenoxipirrolidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona

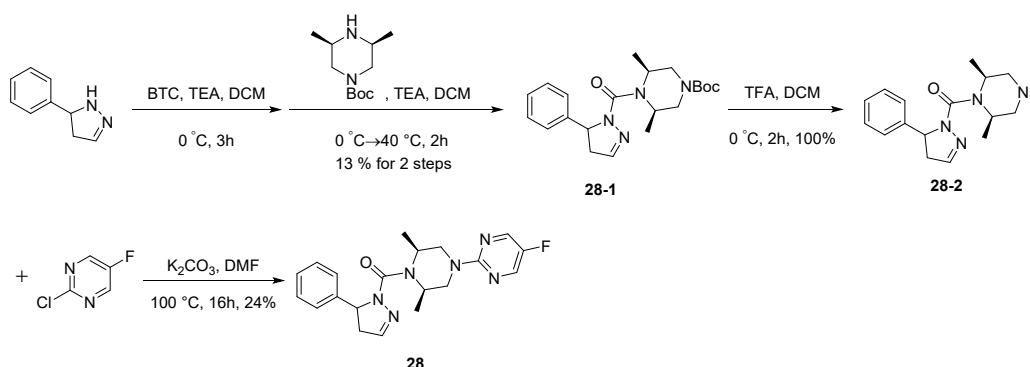


Los compuestos 27A y 27B se prepararon a partir de (S) -3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (200 mg), TFA, trifosgeno y 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 26 y se purificaron por cromatografía en gel de sílice.

Compuesto **27A**: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 - 7,20 (m, 7 H), 6,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 6,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 6,76 (sa, 1 H), 5,37-5,32 (m, 1H), 4,88 (sa, 1H), 3,98 - 3,78 (m, 3H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,38 - 3,24 (m, 1H), 2,70 (dd, $J = 19,8, 9,2$ Hz, 1 H), 2,25-2,18 (m, 1 H), 2,07 - 1,99 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 336,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto **27B**: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 - 7,18 (m, 7H), 6,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 6,85 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 6,76 (brs, 1 H), 5,37 - 5,31 (m, 1H), 4,95 - 4,84 (m, 1H), 4,02 - 3,75 (m, 2H), 3,63 (dd, $J = 24,1, 13,1$ Hz, 1H), 3,40 - 3,19 (m, 1H), 2,77 - 2,59 (m, 1 H), 2,26 - 2,20 (m, 1 H), 2,18 - 2,06 (m, 1 H), 2,01-1,95 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 336,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 28: ((2R, 6S) -4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2,6-dimetilpiperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo) metanona



Paso 1.

A una solución de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (73,5 mg, 0,5 mmol) en DCM se le añadió BTC (148 mg, 0,25 mmol) y TEA (0,28 ml, 1,0 mmol) a 0°C. Después de 3 horas, se añadió una mezcla de (3R, 5S) -terc-butil 3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato (107 mg, 0,5 mmol) y TEA (0,28 ml, 1,0 mmol) en DCM a la reacción en 0°C. jefe. Luego se agitó la mezcla a 40 oC durante 2 horas. UPLC-MS controló la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo repetidamente con EA (2 x 5 ml). Los extractos combinados se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 2: 1) para dar 24 mg de 28-1 como un sólido amarillo, rendimiento: 13% (2 etapas). CL-EM (IEN) m / z: 331,41 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Paso 2.

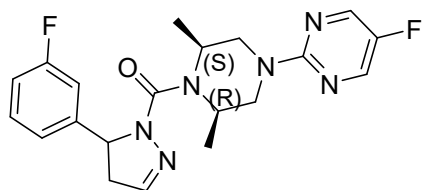
Se disuelve 28-1 (24 mg, 0,06 mmol) en DCM y se enfría a 0°C. Se añadió gota a gota TFA (0,09 ml, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. UPLC-MS controló la finalización de

la reacción. La reacción se inactivó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo repetidamente con EA (2 x 5 ml). Los extractos combinados se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para dar el compuesto 28-2, que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. Para 28-2, LC-MS (ESI) m / z: 287,35, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Paso 3.

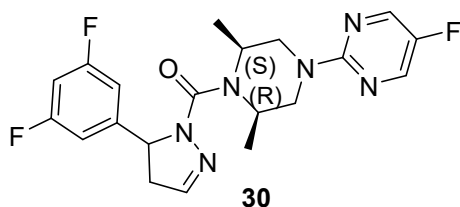
A una solución de 28-2 (26 mg, 0,09 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 2-cloro-5-fluoropirimidina (24 mg, 0,18 mmol) y K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) a ta, luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. UPLC-MS controló la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo repetidamente con EA (2 x 5 ml). Los extractos combinados se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 2: 1) para dar 6 mg de 28 como un sólido amarillo, rendimiento: 24%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (s, 2 H), 7,39-7,20 (m, 5 H), 6,83 (s, 1 H), 5,37 (dd, J = 11,6, 9,6 Hz, 1 H), 4,80 (m, 1H), 4,48-4,25 (m, 3H), 3,53-3,03 (m, 3H), 2,80-2,61 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 3 H). CL-EM (IEN) m / z: 383,35, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 29: (5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((2R, 6S) -4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2,6-dimetilpiperazina -1-il) metanona



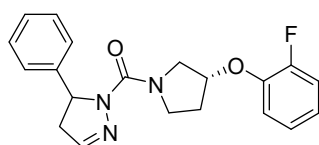
El compuesto 29 se sintetizó de acuerdo con el método del compuesto 28 mientras se usaba ((2R, 6S) -2,6-dimetilpiperazin-1-il) (5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1 -il) metanona y 2-cloro-5-fluoropirimidina. (5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((2R, 6S) -4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2,6-dimetilpiperazin-1- Se obtuvo il) metanona en forma de un polvo blanco (rendimiento 31%). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,19 (t, J = 0,6 Hz, 2 H), 7,29 (m, 1 H), 7,09 (dt, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,00 (ddd, J = 9,8, 2,6, 1,6 Hz, 1 H), 6,93 (tdd, J = 8,4, 2,8, 1,0 Hz, 1 H), 6,83 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 5,41-5,32 (m, 1 H), 4,85-4,74 (m, 1H), 4,47-4,29 (m, 3H), 3,42 - 3,22 (m, 2H), 3,17 (dd, J = 13,0, 4,2 Hz, 1H), 2,67 (ddd, J = 18,2, 10,2, 1,6 Hz, 1 H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 401,45 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 30: (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((2R, 6S) -4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2,6 -dimetilpiperazin-1-il) metanona



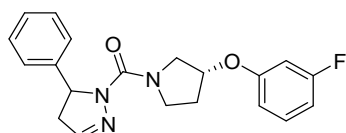
El compuesto 30 se sintetizó de acuerdo con el método del compuesto 28 mientras se usaba (5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((2R, 6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-il) metanona y 2-cloro-5-fluoropirimidina. (5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((2R, 6S)-4-(5-fluoropirimidin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il) metanona en forma de un polvo blanco (rendimiento del 23%). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,26 (s, 2 H), 6,89-6,77 (m, 3 H), 6,74-6,65 (m, 1 H), 5,34 (t, J = 10,9 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,50 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 4,43 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 3,43 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1 H), 3,35-3,19 (m, 2 H), 2,66 (dd, J = 18,2, 10,2 Hz, 1 H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3 H). CL-EM (m/z) 418,49 [$M + H$] $^+$.

Compuesto 31: ((R)-3-(2-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



(R)-3-(2-fluorofenoxi)pirrolidina (304 mg) y (1H-imidazol-1-il)-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (403 mg) y TEA (506 mg) se disolvieron en THF (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar 31 (186 mg, 31,4%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 - 7,27 (m, 3 H), 7,26 - 7,19 (m, 2 H), 7,11 - 7,00 (m, 2 H), 6,98 - 6,89 (m, 2 H), 6,77 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 5,40 - 5,32 (m, 1 H), 4,94-4,87 (m, 1 H), 4,05 - 3,66 (m, 4 H), 3,38-3,26 (m, 1 H), 2,78 - 2,66 (m, 1 H), 2,26 - 2,05 (m, 2 H). CL-EM (m/z) 354,4 ($M + H$) $^+$.

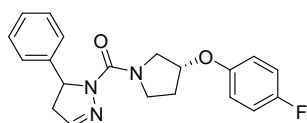
Compuesto 32: ((R)-3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



Se preparó (R)-3-(3-fluorofenoxi)pirrolidina mediante el procedimiento descrito para el compuesto 26 (130 mg) y (1H-imidazol-1-il)-(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (172 mg) y TEA (513 mg) se disolvieron en THF (5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se

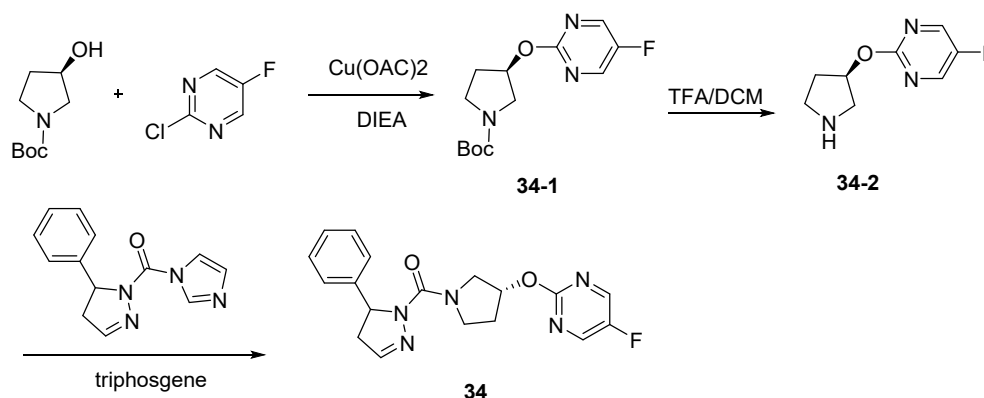
concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar 32 (95,8 mg, 38%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 - 7,25 (m, 4H), 7,24 - 7,11 (m, 3H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,70-6,50 m, 2H), 5,38 - 5,29 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.99 - 3.78 (m, 2H), 3.75 - 3.50 (m, 2H), 3.36 - 3.21 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 18.4, 7.8 Hz, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1 H), 2,08 - 1,96 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 354,4 (M + H⁺).

Compuesto 33: ((R) -3- (4-fluorofenoxi) pirrolidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 33 se preparó con un rendimiento del 12% a partir de (R) -3- (4-fluorofenoxi) pirrolidina y (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1- il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 32. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,25 (m, 3H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,82- 6,77 (m, 2H), 6.75 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.33 (ddd, J = 12.0, 8.4, 4.0 Hz, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 3.98 - 3.75 (m, 3H), 3,74 - 3,56 (m, 2H), 3,35-3,23 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 1H). CL-EM (m / z) 354,4 (M + H⁺)

Compuesto 34: ((R) -3 - ((5-fluoropirimidin-2-il) oxi) pirrolidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona

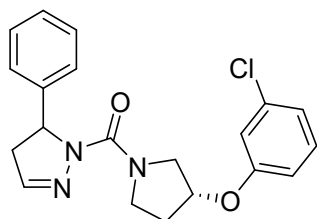


Paso 1: A una solución fría de NaH (128 mg) en 5 ml de DMF (5 ml) se le añadió una solución de (R) -3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se enfrió a 0°C, se añadió 2-cloro-5-fluoropirimidina (212 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 34-1 (100 mg). CL-EM (m / z) 284,4 (M + H⁺)

Paso 2: Se disolvió el compuesto 34-1 (100 mg) en DCM (2 ml) y se añadió TFA (401 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y se extrajo con DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó con (Na₂SO₄) y se concentró para dar el residuo (34-2 (65 mg), que se usó para el siguiente paso sin purificación.

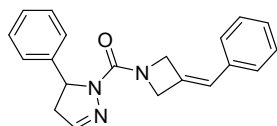
Paso 3: (R) -5-fluoro-2- (pirrolidin-3-iloxi) pirimidina (64 mg) y (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1 -il) metanona (84 mg) y TEA (106 mg) se disolvieron en THF (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar 34 (118 mg, 94,4%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, J = 2,9 Hz, 2 H), 7,31 - 7,26 (m, 3 H), 7,23 - 7,19 (m, 2 H), 6,75-6,73 (m, 1 H), 5,37 - 5,29 (m, 1 H), 3,93-3,88 (m, 3 H), 3,74-3,66 (m, 2 H), 3,33-3,28 (m, 1 H), 2,74 - 2,65 (m, 1 H). 2,21 - 2,12 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 356,4 (M + H ⁺)

Compuesto 35: ((R) -3- (3-clorofenoxi) pirrolidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



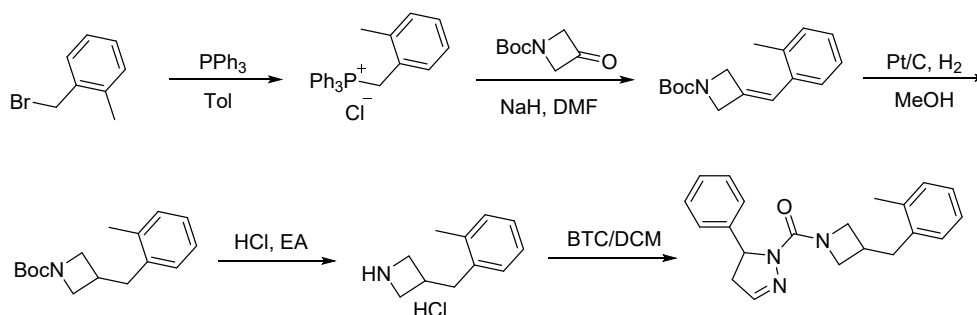
El compuesto del título 35 se preparó con un rendimiento del 19% a partir de (R) -3- (3-clorofenoxi) pirrolidina y (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1- il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 32. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,24 (m, 7H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 6,95 - 6,82 (m, 1H), 6,77- 6,71 (m, 1H), 5,38-5,30 (m, 1H), 4,88- 4,82 (m, 1H), 3,96-3,78 (m, 2H), 3,75 - 3,54 (m, 2H), 3,35-3,23 (m, 1H)), 2,70 (dd, J = 18,8, 8,4 Hz, 1 H), 2,18-2,09 (m, 1 H), 2,07-1,94 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 370,8 (M + H ⁺).

Compuesto 36: (3-bencilideneazetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 36 se preparó con un rendimiento del 23% a partir de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol, 3-bencilideneazetidina y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 - 7,28 (m, 4H), 7,26 - 7,17 (m, 7H), 7,11 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6,81 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6,25 - 6,21 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 12,1, 6,3 Hz, 1 H), 5,04 (dd, J = 34,9, 14,4 Hz, 2 H), 4,82 (dd, J = 31,0, 14,9 Hz, 2 H), 3,35 (ddd, J = 18,5, 12,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,75 (ddd, J = 18,5, 6,3, 1,7 Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 318,4 (M + H ⁺)

Compuesto 37: (3- (2-metilbencil) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



Paso 1. Preparación de bromuro de (2-metilbencil) trifenilfosfonio

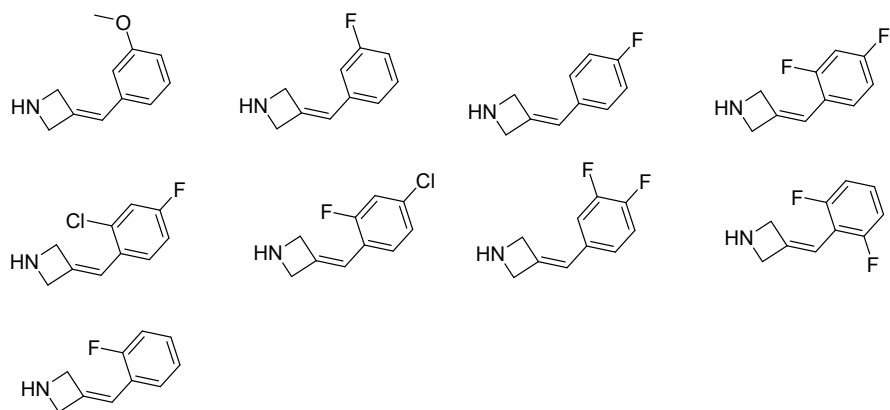
Se agitó una mezcla de 1- (bromometil) -2-metilbenceno (1,5 g, 8,15 mmol), PPh₃ (2,14 g, 8,15 mmol) y Tol (20 ml) a 110°C durante 18 h. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con Et₂O tres veces y se secó para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (1,8 g, 49,6%). CL-EM (m / z) 368,5 (M + H⁺).

Paso 2. Preparación de 3- (2-metilbenciliden) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una suspensión de bromuro de (2-metilbencil) trifenilfosfonio (236 mg, 0,528 mmol) en DMF (4 ml) se añadió NaH (13 mg) a 0°C, luego la mezcla se agitó a t.a. durante 15 min antes de añadir 3-oxoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (86 mg, 0,503 mmol), luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua y precipitó una gran cantidad de sólido blanco, el sólido se recogió por filtración y se secó para dar el producto crudo (470 mg), que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 260,4 (M + H⁺).

Los siguientes intermediarios utilizados para la preparación de los compuestos del ejemplo del título se sintetizaron utilizando los métodos anteriores de forma análoga para dar diferentes sustituciones

3-bencilideneazetidín-1-carboxilato de terc-butilo, y seguido de Boc eliminado usando TFA en DCM para dar los intermedios deseados.



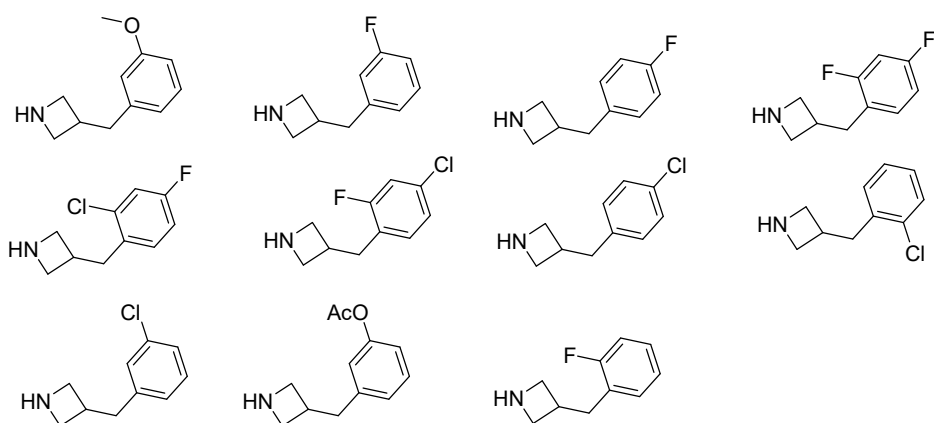
Paso 3. Preparación de 3- (2-metilbencil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3- (2-metilbenciliden) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg) en MeOH (5 ml) se le añadió Pt / C (30 mg), la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h en atmósfera de H₂. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado como un sólido blanco (270 mg, 99,6%). CL-EM (m / z) 262,4 (M + H⁺).

Paso 4. Preparación de clorhidrato de 3- (2-metilbencil) azetidina

Una mezcla de 3- (2-metilbencil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg) y HCl / EA (4 ml) se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla se concentró para dar el producto deseado, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos del ejemplo del título se sintetizaron usando métodos análogos al clorhidrato de 3- (2-metilbencil) azetidina descritos anteriormente. TFA / DCM puede ser en lugar de HCl / EA o basificarse con NaHCO₃ saturado para dar una base libre.

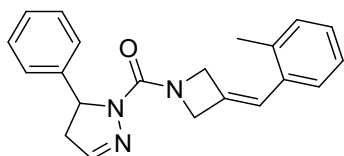


Paso 5. Preparación de (3- (2-metilbencil) azetidina-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona

A una solución enfriada de trifosgeno (60 mg) en DCM seco (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de mezcla de 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (148 mg) y TEA (0,14 ml). La mezcla se

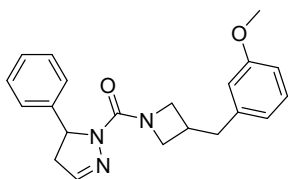
agitó a 0°C durante 3 h. Se disolvieron clorhidrato de 3- (2-metilbencil) azetidina (100 mg) y TEA (0,14 ml) en DCM seco (2 ml), y la mezcla de reacción anterior se añadió a la solución y se agitó durante la noche. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó con (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EA / PE = 1/3) para dar el compuesto 37 (80 mg, 47,3%) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,29 (m, 2 H), 7,25-7,21 (m, 3 H), 7,17-7,10 (m, 3 H), 7,07-7,02 (m, 1 H), 6,74 (t, 1 H) , J = 1.6 Hz), 5.31 (dd, 1H, J = 12.0,1.6 Hz), 4.34 -4.17 (m, 2H), 3.93 (dd, 1H, J = 9.6, 4.4 Hz), 3.83 (dd, 1H, J = 9.2, 4.4 Hz), 3.32 (ddd, 1H, J = 18.4, 12.4, 2.0 Hz), 2.92-2.89 (m, 3H), 2.72 (ddd, 1H, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz), 2.30 (s, 3 H). CL-EM (m / z): 334,55 [M + H] ⁺.

Compuesto 38: (3- (2-metilbenciliden) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 38 se preparó con un rendimiento del 51,6% a partir de clorhidrato de 3-bencilideneazetidina, 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,30 (m, 2 H), 7,25-7,21 (m, 3 H), 7,19-7,12 (m, 3 H), 7,08-7,06 (m, 1 H), 6,81 (t, 1 H) , J = 1,6 Hz), 6,45-6,42 (m, 1 H), 5,36 (dd, 1 H, J = 12,0, 6,4 Hz), 5,07-4,93 (m, 2 H), 4,90-4,77 (m, 2 H), 3,37 (ddd, 1 H, J = 18,4, 12,0, 1,6 Hz), 2,76 (ddd, 1 H, J = 18,4, 6,4, 2,0 Hz), 2,32 (s, 3 H). CL-EM (m / z): 332,36 [M + H] ⁺.

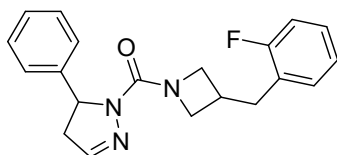
Compuesto 39: (3- (3-metoxibencil) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 39 se preparó con un rendimiento del 36,6% a partir de clorhidrato de 3- (4-metoxibencil) azetidina, 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 4H), 6.79 - 6.72 (m, 3H), 6.69 (t, J = 2.4Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 12,0, 6,4 Hz, 1 H), 4,22 (dt, J = 28,4, 8,4 Hz, 2 H), 3,87 (ddd, J = 32,8,8,0, 4,8 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,32 (ddd, J = 18,4, 12,4, 1,6 Hz, 1 H), 2,93 - 2,80 (m, 3 H), 2,72 (ddd, J = 18,4, 6,4, 1,6 Hz, 1 H). CL-EM (m / z): 350,34 [M + H] ⁺.

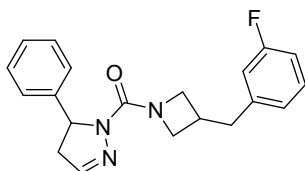
Compuesto 40: (3- (2-fluorobencil) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)

metanona



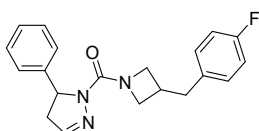
El compuesto del título 40 se preparó con un rendimiento del 22,4% a partir de 3- (2-fluorobencilo) clorhidrato de azetidina, 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 5H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.77 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 12.0$, 6.0 Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 3.33 (ddd, $J = 18.4, 12.0, 1.6$ Hz, 1H), 2.96-2.84 (m, 3H), 2.73 (ddd, $J = 18.4, 6.4, 1.6$ Hz, 1H). CL-EM (m/z): 338,36 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 41: (3- (3-fluorobencil) azetidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 41 se preparó con un rendimiento del 32,6% a partir de clorhidrato de 3- (3-fluorobencil) azetidina, 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 4H), 6.95 - 6.80 (m, 3H), 6.75 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.22 (dt, $J = 28.2, 8.4$ Hz, 2H), 3.86 (ddd, $J = 32.4, 8.8, 5.2$ Hz, 2H), 3.32 (ddd, $J = 18.4, 12.4, 1.6$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.72 (ddd, $J = 18.4, 6.4, 1.6$ Hz, 1H). CL-EM (m/z): 338,34 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

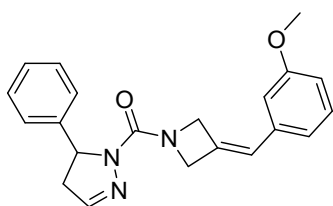
Compuesto 42: (3- (4-fluorobencil) azetidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 42 se preparó con un rendimiento del 22,4% a partir de 3- (4-fluorobencilo) clorhidrato de azetidina, 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 7.10 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 5.31 (dd, $J = 12.0, 6.4$ Hz, 1H), 4.21 (dt, $J = 28.2, 8.4$ Hz, 2H), 3.85 (ddd, $J = 32.4, 9.0, 5.2$ Hz, 2H), 3.32 (dd, $J = 18.4, 12.0$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.85-2.77 (m, 1H),

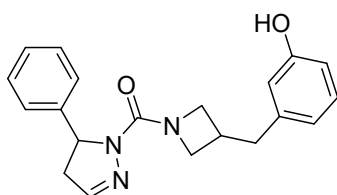
2,72 (dd, J = 18,4, 6,4 Hz, 1 H). CL-EM (m / z): 338,17 [M + H]⁺.

Compuesto 43: (3- (3-metoxibenciliden) azetidina-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



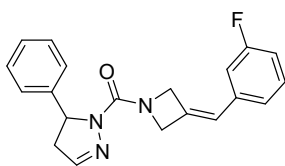
En el compuesto del título 42 se preparó clorhidrato de 3- (3-metoxibenciliden) azetidina, 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno para dar 43 con un rendimiento del 36,6%, de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. ¹H- RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,30 (m, 2 H), 7,27 - 7,22 (m, 4 H), 6,82 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,67 - 6,64 (m, 1 H), 6,22 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,36 (dd, J = 12,4, 6,4 Hz, 1 H), 5,05 (dd, J = 37,6, 14,4 Hz, 2 H), 4,83 (dd, J = 32,4, 15,0 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,37 (ddd, J = 18,4, 12,0, 1,6 Hz, 1 H), 2,77 (ddd, J = 18,4, 6,4, 1,6 Hz, 1H). CL-EM (m / z): 348,32 [M + H]⁺.

Compuesto 44: (3- (3-hidroxibencil) azetidina-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



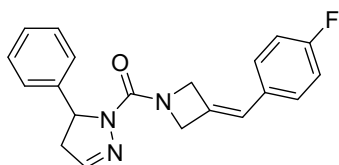
Se disolvió acetato de 3 - ((1- (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidina-3-il) metil) fenilo preparado mediante el procedimiento descrito para el compuesto 37 (10 mg) en MeOH (1 ml) y se añadió LiOH 1 N (0,041 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH 2-3 con con. HCl y se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó con (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EA / PE = 1/1) para dar el compuesto 37 (7 mg, 77,8%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 3H), 7,10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6,77-6,74 (m, 1H), 6,72 - 6,55 (m, 3H), 5,31 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 4,28-4,15 (m, 2H), 3,95-3,78 (m, 2H), 3,32 (ddd, J = 18.8, 12.4, 1.6 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,71 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz , 1H). CL-EM (m / z): 336,39 [M + H]⁺.

Compuesto 45: (3- (3-fluorobenciliden) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



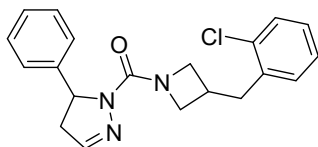
El compuesto del título 45 se preparó con un rendimiento del 36,3% en forma de 3- (3-fluorobencilideno) clorhidrato de azetidina, 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 6,86 - 6,76 (m, 2H), 6,22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5,36 (dd, $J = 12.0, 6.4$ Hz, 1 H), 5,14-4,96 (m, 2 H), 4,90 - 4,74 (m, 2 H), 3,38 (ddd, $J = 18,4, 12,0, 1,6$ Hz, 1 H), 2,77 (ddd, $J = 18,4, 6,4, 16$ Hz, 1 H). CL-EM (m / z): 336,38 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 46: (3- (4-fluorobenciliden) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 46 se preparó con un rendimiento del 36,6% a partir de clorhidrato de 3- (4-fluorobenciliden) azetidina, 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.11-7.06 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.82 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.21 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 12.0, 6.4$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 35.4, 14.6$ Hz, 2H), 4.82 (dd, $J = 32.2, 14.4$ Hz, 2 H), 3,37 (ddd, $J = 18,4, 12,0, 1,6$ Hz, 1 H), 2,77 (ddd, $J = 18,4, 6,4, 1,6$ Hz, 1 H). CL-EM (m / z): 336,29 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

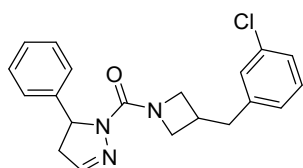
Compuesto 47: (3- (2-clorobencil) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 47 se preparó con un rendimiento del 22,4% a partir de 3- (2-clorobencil) azetidina, 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 7.18 - 6.94 (m, 3H), 6.74-6.71 (m, 1H), 5.29 (dd, $J = 12.2, 6.5$ Hz, 1H), 4.20 (dt, $J = 25.9, 8.5$ Hz, 2H), 3.87 (ddd, $J = 32.7, 8.9, 5.3$ Hz, 2H), 3.31 (dd, $J = 18.5, 12.2$ Hz, 1H), 3.14 - 2.82 (m, 3 H), 2,70 (dd, $J = 18,5, 6,4$ Hz, 1 H).

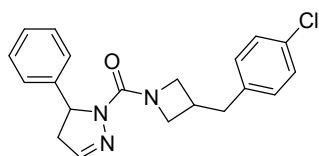
CL-EM (m / z) 354,9 (M + H ⁺).

Compuesto 48: (3- (3-clorobencil) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



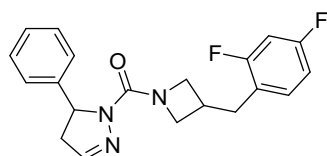
El compuesto del título 48 se preparó con un rendimiento del 28,2% a partir de 3- (3-clorobencil) azetidina y (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona de acuerdo con al procedimiento descrito para el compuesto 34. CL-EM (m / z) 354,9 (M + H ⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,28 (m, 1 H), 7,24 - 7,11 (m, 7 H), 7,04 - 6,96 (m, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 5,29 (dd, J = 12,0, 6,4 Hz, 1 H), 4,20 (dt, J = 29,6, 8,0 Hz, 2 H), 3,80 (ddd, J = 31,8, 26,4, 5,2 Hz, 2 H), 3,37 - 3,26 (m, 1 H), 3,00-2,76 (m, 3 H), 2,75 - 2,66 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 354,9 (M+H ⁺).

Compuesto 49: (3- (4-clorobencil) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 49 se preparó con un rendimiento del 11% a partir de 3- (4-clorobencil) azetidina, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona de acuerdo con al procedimiento descrito para el compuesto 34. CL-EM (m / z) 354,9 (M + H ⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,28 (m, 1 H), 7,24 - 7,11 (m, 7 H), 7,04 - 6,96 (m, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 5,29 (dd, J = 12,0, 6,4 Hz, 1 H), 4,20 (dt, J = 29,6, 8,0 Hz, 2 H), 3,80 (ddd, J = 31,8, 26,4, 5,2 Hz, 2 H), 3,37 - 3,26 (m, 1 H), 3,00-2,76 (m, 3 H), 2,75 - 2,66 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 338,4 (M+H ⁺).

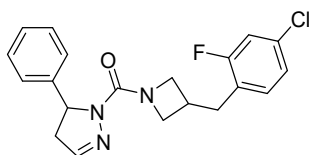
Compuesto 50: (3- (2,4-difluorobencil) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 50 se preparó con un rendimiento del 24,7% a partir de 1- (bromometil)

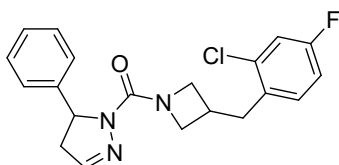
-2,4-difluorobenceno, PPh₃, NaH, 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 6,84 - 6,77 (m, 2H), 6,76 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 5,31 (dd, J = 12,0, 6,4 Hz, 1 H), 4,24 (t J = 8,4 Hz, 1 H), 4,18 (t J = 8,4 Hz, 1 H), 3,89 (dd, J = 9,2, 5,2 Hz, 1 H), 3,81 (dd, J = 9,2, 5,2 Hz, 1 H), 3,33 (ddd, J = 18,4, 12,0, 1,6 Hz, 1 H), 2,93-2,79 (m, 3 H), 2,72 (ddd, J = 18,4, 6,4, 1,6 Hz, 1H). CL-EM (m / z): 356,56 [M + H]⁺.

Compuesto 51: (3- (4-cloro-2-fluorobencil) azetidina-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



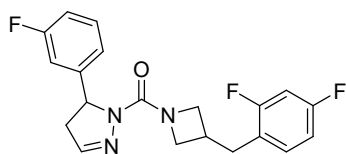
El compuesto del título 51 se preparó con un rendimiento del 24,2% a partir de clorhidrato de 3- (4-cloro-2-fluorobencil) azetidina, 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 - 7,30 (m, 2 H), 7,24 - 7,21 (m, 3 H), 7,11 - 7,02 (m, 3 H), 6,75 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 5,30 (dd, J = 12,0, 6,4 Hz, 1 H), 4,24 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,17 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,89 (dd, J = 9,2, 5,2 Hz, 1 H), 3,80 (dd, J = 9,2, 5,2 Hz, 1H), 3,32 (ddd, J = 18,4, 12,0, 1,6 Hz, 1H), 2,92 - 2,89 (m, 2H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,72 (ddd, J = 18,4, 6,4, 1,6 Hz, 1H). CL-EM (m / z): 372,29 [M + H]⁺.

Compuesto 52: (3- (2-cloro-4-fluorobencil) azetidina-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 52 se preparó con un rendimiento del 24,2% a partir de clorhidrato de 3- (2-cloro-4-fluorobencil) azetidina, 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 a 7,31 (m, 2 H), 7,26 a 7,22 (m, 3 H), 7,15 a 7,10 (m, 2 H), 6,91 (td, J = 8,0, 2,8 Hz, 1 H), 6,77 -6,74 (m, 1 H), 5,31 (dd, J = 12,8, 6,4 Hz, 1 H), 4,25 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,18 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,91 (dd, J = 9,2, 5,2 Hz, 1 H), 3,81 (dd, J = 9,2, 5,2 Hz, 1 H), 3,33 (ddd, J = 18,4, 6,4, 1,6 Hz, 1 H), 3,00 - 2,99 (m, 2 H), 2,96 -2,87 (m, 1 H), 2,73 (ddd, J = 18,4, 6,4, 1,6 Hz, 1 H). CL-EM (m / z): 372,49 [M + H]⁺.

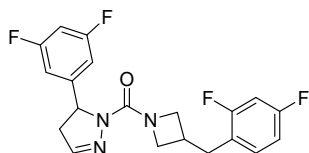
Compuesto 53: (3- (2,4-difluorobencil) azetidina-1-il) (5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 53 se preparó con un rendimiento del 23,5% a partir de 3- (2,4-difluorobencil)

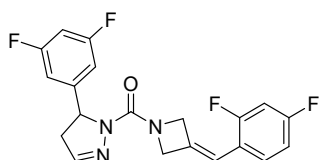
clorhidrato de azetidina, 5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32 - 7,25 (m, 1H) , 7.14-7.07 (m, 1H), 7.01 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.83 - 6.73 (m, 3H), 5.29 (dd, J = 12.0, 6,4 Hz, 1 H), 4,21 (dt, J = 23,6, 8,2 Hz, 2 H), 3,86 (ddd, J = 29,6, 8,7, 4,9 Hz, 2 H), 3,32 (ddd, J = 18,4, 12,0, 1,6 Hz, 1 H) ., 292-2,88. (M, 2 H), 2,88-2,80 (m, 1 H), 2,68 (ddd, J = 18,4, 6,4, 1,6 Hz, 1 H). CL-EM (m / z): 374,36 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 54: (3- (2,4-difluorobencil) azetidín-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 54 se preparó con un rendimiento del 22,3% a partir de clorhidrato de 3- (2,4-difluorobencil) azetidina, 5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para compuesto 37. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14-7,08 (m, 1H), 6,83 - 6,66 (m, 6H), 5,28 (dd, J = 12,0, 6,4 Hz, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 3,95 - 3,83 (m, 2H), 3,33 (ddd, J = 18.4, 12.2, 1.6 Hz, 1H), 2.96-2.84 (m, 3H), 2.68 (ddd, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H). CL-EM (m / z): 392,20 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

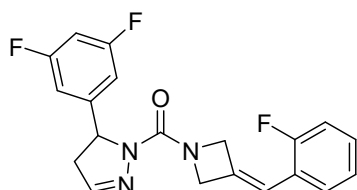
Compuesto 55: (3- (2,4-difluorobenciliden) azetidín-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 55 se preparó con un rendimiento del 27,9% de clorhidrato de 3- (2,4-difluorobenciliden) azetidina, 5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,11-7,03 (m, 1 H), 6,89 - 6,73 (m, 5 H), 6,69 (tt, J = 8,0, 2,4 Hz, 1 H), 6,39 (t J = 2,0 Hz, 1 H), 5,31 (dd, J = 12,0, 6,4 Hz, 1 H), 4,99 (q, J = 14,4 Hz, 2 H), 4,85 (q, J = 14,4 Hz, 2 H), 3,42-3,32

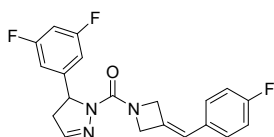
(m, 1 H), 2,71 (ddd, J = 18,4, 6,4, 1,6 Hz, 1 H). CL-EM (m / z): 390,26 [M + H]⁺.

Compuesto 56: (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (2-fluorobenciliden) azetidina-1-il) metanona



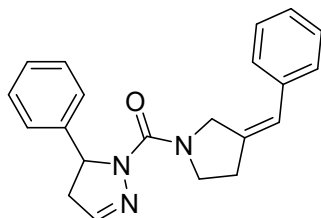
El compuesto del título 56 se preparó con un rendimiento del 18,7% de clorhidrato de 3- (2-fluorobenciliden) azetidina, 5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 - 7,17 (m, 1 H), 7,13 - 7,00 (m, 3 H), 6,83 - 6,74 (m, 3 H), 6,69 (tt, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 6,47 (t J = 2.4 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 5.10-4.96 (m, 2H), 4.94 - 4.76 (m, 2H), 3.37 (ddd, J = 18.4, 12,0, 1,6 Hz, 1 H), 2,71 (ddd, J = 18,4, 6,4, 1,6 Hz, 1 H). CL-EM (m / z): 372,30 [M + H]⁺.

Compuesto 57: (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (4-fluorobenciliden) azetidina-1-il) metanona



El compuesto del título 57 se preparó con un rendimiento del 25,5% 3- (4-fluorobencilideno) clorhidrato de azetidina, 5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno según el procedimiento descrito para el compuesto 37. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09 - 7,04 (m, 2H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 6.81 - 6.71 (m, 3H), 6.67 (tt, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.24 - 6.17 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1 H), 5,02 (q, J = 13,6 Hz, 2 H), 4,82 (q, J = 13,6 Hz, 2 H), 3,35 (ddd, J = 18,4, 12,0, 1,6 Hz, 1 H), 2,69 (ddd, J = 18,4, 6,4, 1,6 Hz, 1H). CL-EM (m / z): 372,29 [M + H]⁺.

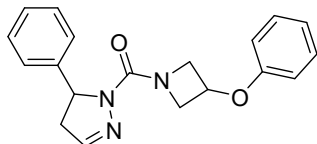
Compuesto 58: (Z) - (3-bencilidenpirrolidina-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 58 se preparó con un rendimiento del 25% (Z) -3-bencilidenpirrolidina, 5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,48-7,12 (m, 10 H), 6,80 (s, 1 H), 6,42 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,37 (q, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,65 (dd, J = 26,4, 16,4 Hz, 1 H), 4,29

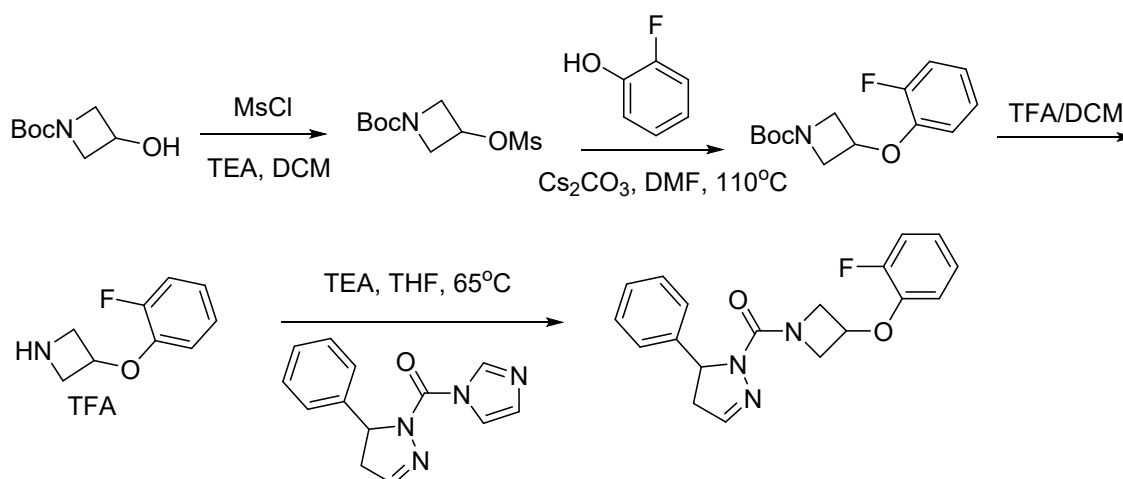
(t, J = 18,4 Hz, 1 H), 3,84 (dq, J = 35,2, 8,8 Hz, 1 H), 3,67 (dq, J = 25,6, 10,2, 8,4 Hz, 1 H), 3,32 (ddd, J = 18,2, 12,0, 4,6 Hz, 1 H), 2,77 (td, J = 22,2, 18,0, 7,8 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 332,6 [M + H]⁺.

Compuesto 59: (3-fenoxiazetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 59 se preparó con un rendimiento del 18,7% a partir de clorhidrato de 3- (fenoxi) -azetidina, 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 26. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.26 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 3H), 6.98 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 6.80-6.70 (m, 3H), 5.32 (dd, 1H, J = 12.0, 6.4 Hz), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H, J = 10.0, 6.4 Hz), 4.48 (dd, 1H, J = 10.0, 6.4 Hz), 4.24 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 4.17 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 3.34 (ddd, 1H, J = 18.4, 12.4, 1.6 Hz), 2.74 (ddd, 1H, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz). CL-EM (m / z): 322,21 [M + H]⁺.

Compuesto 60: (3- (2-fluorofenoxi) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona

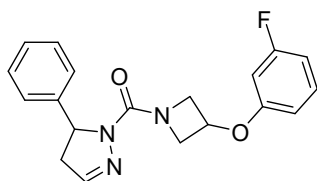


Paso 1: Preparado de 3 - ((metilsulfonil) oxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 5,35 mmol) en 10 ml de DCM seco, se añadió TEA (1,08 g, 10,7 mmol). Se añadió lentamente MsCl (0,738 g, 6,42 mmol) a la solución anterior a 0°C. La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad para dar el producto

3- (2-fluorofenoxi) azetidina (100 mg) y (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (50 mg) y TEA (0,8 mL) se disolvieron en THF (10 ml) y se agitaron a 65°C durante 16 h. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 60 (53 mg, 74,4%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,35 (m, 2 H), 7,21-7,27 (m, 3 H), 7,01-7,12 (m, 2 H), 6,90-6,96 (m, 1 H), 6,78 (t, 1 H), J = 1.6 Hz), 6.70 (td, 1H, J = 8.4, 1.6 Hz), 5.33 (dd, 1H, J = 12.0, 6.4 Hz), 4.91-4.94 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H, J = 10.0, 6.8 Hz), 4.49 (dd, 1H, J = 10.0, 6.8 Hz), 4.30 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 4.23 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 3,34 (ddd, 1 H, J = 18,8, 12,0, 1,6 Hz), 2,74 (ddd, 1 H, J = 18,4, 6,4, 1,6 Hz). CL-EM (m / z): 340,40 [M + H]⁺.

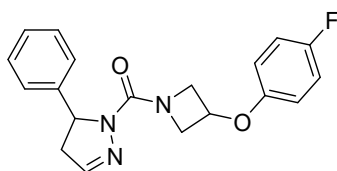
Compuesto 61: (3- (3-fluorofenoxi) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 61 se preparó con un rendimiento del 75,5% a partir de 3- (3-fluorofenoxi)

ácido azetidina trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.35 (m, 2H), 7.15-7.26 (m, 4H), 6.75-6.79 (m, 1H), 6.62-6.72 (m, 1H), 6.40-6.55 (m, 2H), 5.32 (dd, 1H, J = 12.0, 6.4 Hz), 4.85-4.91 (m, 1H), 4.46-4.57 (m, 2H), 4.09-4.25 (m, 2H), 3.30-3.39 (m, 1H), 2.71-2.78 (m, 1 H). CL-EM (m / z): 340,32 [M + H]⁺.

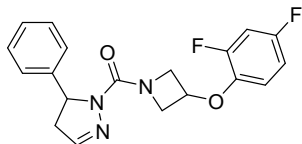
Compuesto 62: (3- (4-fluorofenoxi) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 62 se preparó con un rendimiento del 70,2% a partir de 3- (4-fluorofenoxi) ácido azetidina trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.35 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 3H), 6.92-7.00 (m, 2H), 6.77 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 6.66-6.72 (m, 2H), 5.32 (dd, 1H, J = 12.0, 6.4 Hz), 4.82-4.89 (m, 1H), 4.53 (dd, 1H, J = 9.6, 6.4 Hz), 4.46 (dd, 1H, J = 9.6, 6.4 Hz), 4.22 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 4.14 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0

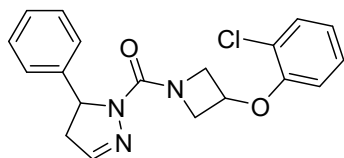
Hz), 3.33 (ddd, 1H, J = 18.4, 12.0, 1.6 Hz), 2.73 (ddd, 1H, J = 18.4, 6.4, 1.6 Hz). CL-EM (m / z): 340,40 [M + H]⁺.

Compuesto 63: (3- (2,4-difluorofenoxi) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



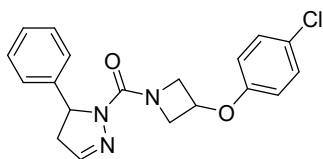
El compuesto del título 63 se preparó con un rendimiento del 70,7% a partir de ácido 3- (2,4-difluorofenoxi) azetidina trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,34 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 3H), 6,84-6,90 (m, 1H), 6,78- 6,79 (m, 1H), 6,74-6,77 (m, 1H), 6,67 (td, 1H, J = 8.8, 6.4 Hz), 5,31 (dd, 1H, J = 12.4, 6.4 Hz), 4,85-4,90 (m, 1H), 4,51 (dd, 1H, J = 10.0, 6.4 Hz), 4,46 (dd, 1H, J = 10.0, 6.4 Hz), 4,27 (dd, 1H, J = 10.0, 4.0 Hz), 4,20 (dd, 1H, J = 10,0, 4,0 Hz), 3,34 (ddd, 1H, J = 18,8, 12,4, 2,0 Hz), 2,74 (ddd, 1H, J = 18,4, 6,4, 1,6 Hz). CL-EM (m / z): 358,45 [M + H]⁺.

Compuesto 64: (3- (2-clorofenoxi) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 64 se preparó con un rendimiento del 52% a partir de ácido 3- (2-clorofenoxi) azetidina trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona según el procedimiento descrito para el compuesto 60. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 - 7,27 (m, 3H), 7,26 - 7,14 (m, 4H), 6,93 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H) , 6,78 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1 H), 5,32 (dd, J = 12,3, 6,5 Hz, 1 H), 4,94 (ddd, J = 10,7, 5,4 , 3,2 Hz, 1 H), 4,61 - 4,44 (m, 2 H), 4,28 (ddd, J = 31,8, 10,2, 4,0 Hz, 2 H), 3,35 (ddd, J = 18,5, 12,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,75 (ddd, J = 18,5, 6,3, 1,7 Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 356,8 (M + H⁺)

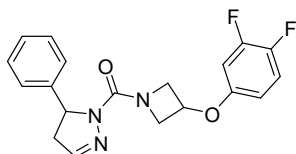
Compuesto 65: (3- (4-clorofenoxi) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 65 se preparó con un rendimiento del 40% a partir de ácido 3- (4-clorofenoxi) azetidina trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)

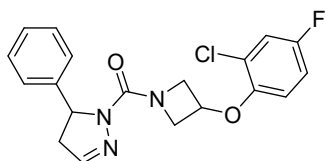
metanona según el procedimiento descrito para el compuesto 60. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 - 7,26 (m, 3H), 7,25 - 7,18 (m, 4H), 6,78 (t, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 6,71 - 6,65 (m, 2H), 5,35 - 5,28 (m, 1H), 4,86 (ddd, $J = 10,6, 5,3, 3,2$ Hz, 1H), 4,59 - 4,43 (m, 2H), 4,18 (ddd, $J = 31,7, 10,1, 3,6$ Hz, 2 H), 3,35 (ddd, $J = 18,5, 12,2, 1,7$ Hz, 1 H), 2,75 (ddd, $J = 18,6, 6,4, 1,7$ Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 356,8 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Compuesto 66: (3- (3,4-difluorofenoxi) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 66 se preparó con un rendimiento del 74,7% a partir de ácido 3- (3,4-difluorofenoxi) azetidina trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,35 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 3H), 7,06 (dd, 1H, $J = 18,8, 8,8$ Hz), 6,78 (t, 1H, $J = 1,6$ Hz), 6,58 (ddd, 1H, $J = 9,6, 6,8, 3,2$ Hz), 6,41-6,45 (m, 1H), 5,31 (dd, 1H, $J = 12,0, 6,0$ Hz), 4,80-4,85 (m, 1H), 4,53 (dd, 1H, $J = 10,0, 6,4$ Hz), 4,46 (dd, 1H, $J = 10,0, 6,4$ Hz), 4,21 (dd, 1H, $J = 10,0, 4,0$ Hz), 4,13 (dd, 1H, $J = 10,0, 4,0$ Hz), 3,34 (ddd, 1H, $J = 18,8, 12,0, 1,6$ Hz), 2,74 (ddd, 1H, $J = 18,4, 6,4, 1,6$ Hz) . CL-EM (m / z): 358,42 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

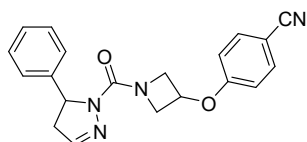
Compuesto 67: (3- (2-cloro-4-fluorofenoxi) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 67 se preparó con un rendimiento del 35% a partir de ácido 3- (2-cloro-4-fluorofenoxi) azetidina trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36-7,30 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 3H), 7,15 (dd, $J = 8,0, 3,2$ Hz, 1 H), 6,90 (ddd, $J = 9,2, 7,6, 3,2$ Hz, 1 H), 6,79 (t, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 6,56 (dd, $J = 9,0, 4,7$ Hz, 1 H), 5,32 (dd, $J = 12,0, 6,0$ Hz, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,58-4,52 (dd, $J = 9,6, 6,4$ Hz, 1H), 4,51-4,45 (dd, $J = 9,6, 6,4$ Hz, 1H), 4,30 (dd, $J = 10,4, 3,8$ Hz, 1 H), 4,22 (dd, $J = 10,0, 4,0$ Hz, 1 H), 3,35 (ddd, $J = 18,4, 12,0, 1,6$ Hz, 1 H), 2,75 (ddd, $J = 18,4, 6,4, 1,6$ Hz, 1H). CL-EM (m/z) 374,8 ($\text{M} + \text{H}^+$)

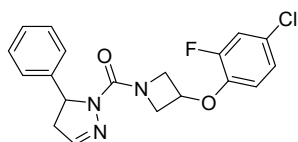
Compuesto 68: 4 - ((1- (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-il) oxil)

benzonitrilo



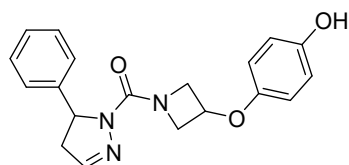
El compuesto del título 67 se preparó con un rendimiento del 70,7% a partir del ácido 4-(azetidin-3-iloxi) benzonitrilo trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57-7,61 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,21- 7,23 (m, 2H), 6,81-6,82 (m, 1H), 6,79-6,80 (m, 2H), 5,31 ((dd, 1H, $J = 12,0, 6,0$ Hz), 4,92-4,97 (m, 1H), 4,57 (dd, 1H, $J = 9,6, 6,0$ Hz), 4,51 (dd, 1H, $J = 10,0, 6,4$ Hz), 4,24 (dd, 1H, $J = 10,0, 4,0$ Hz), 4,16 (dd, 1H, $J = 10,0, 4,0$ Hz), 3,35 (ddd, 1H, $J = 18,8, 12,0, 2,0$ Hz), 2,76 (ddd, 1H, $J = 18,4, 6,4, 2,0$ Hz). LC-MS (m / z): 347,40 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 69: (3- (4-cloro-2-fluorofenoxi) azetidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 69 se preparó con un rendimiento del 10,6% a partir de ácido 3- (2-cloro-4-fluorofenoxi) azetidina trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona según el procedimiento descrito para el compuesto 60. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34-7,28 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 3H), 7,10 (dd, $J = 10,8, 2,5$ Hz, 1 H), 7,03 - 6,97 (m, 1 H), 6,76 (t, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 6,61 (t, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 5,30 (dd, $J = 12,4, 6,4$ Hz, 1 H), 4,94 - 4,83 (m, 1H), 4,48 (ddd, $J = 24,5, 9,6, 6,4$ Hz, 2H), 4,23 (ddd, $J = 29,0, 10,0, 4,0$ Hz, 2H), 3,33 (ddd, $J = 18,4, 12,4, 1,6$ Hz, 1 H), 2,73 (ddd, $J = 18,4, 6,4, 1,6$ Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 374,8 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Compuesto 70: (3- (4-hidroxifenoxi) azetidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona

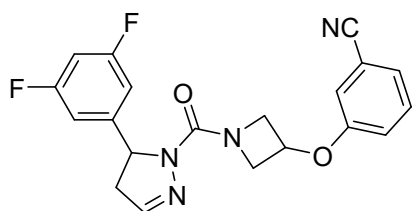


Se preparó (3- (4- (metoximetoxi) fenoxi) azetidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona con un rendimiento del 16% a partir de 3- (4- (metoximetoxi) fenoxi) azetidina, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60, que se hizo reaccionar con HCl concentrado (1 ml) en MeOH (3

ml) durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó mediante Pre-TLC para dar el compuesto del título 70 (18 mg, 41%). CL-EM (m / z) 338,4 (M + H⁺)

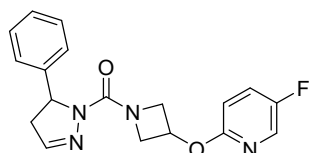
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,28 (m, 2H), 7,23-7,13 (m, 3H), 6,77 (sa, 1H), 6,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 5,30 (dd, J = 12,0, 6,2 Hz, 1 H), 4,78 (brs, 1 H), 4,55 - 4,35 (m, 2 H), 4,16 (dd, J = 29,5, 6,6 Hz, 2 H), 3,32 (dd, J = 18,5, 12,2 Hz, 1 H), 2,72 (dd, J = 18,5, 6,2 Hz, 1 H).

Compuesto 71: 3 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) benzonitrilo



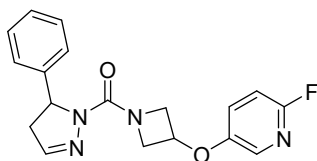
El compuesto del título 71 se preparó con un rendimiento del 22,3% a partir de ácido 3- (azetidin-3-iloxi) benzonitrilo trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,05 - 6,94 (m, 2H), 6,82 - 6,62 (m, 4 H), 5,28 (dd, J = 12,2, 6,4 Hz, 1 H), 4,93 (ddd, J = 10,4, 5,2, 3,2 Hz, 1 H), 4,67-4,48 (m, 2 H), 4,29 - 4,03 (m, 2H), 3,35 (ddd, J = 18,6, 12,2, 1,7 Hz, 1H), 2,70 (ddd, J = 18,6, 6,5, 1,7 Hz, 1H). LC-MS (m / z) 383,4 (M + H⁺)

Compuesto 72: 3 - ((5-fluoropiridin-2-il) oxi) azetidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



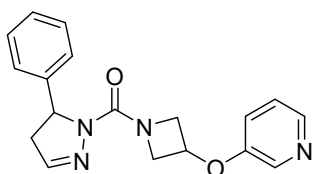
El compuesto del título 72 se preparó con un rendimiento del 32% a partir del ácido 2- (azetidin-3-iloxi) -5-fluoropiridina trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol -1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,37 - 7,27 (m, 4 H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 6,76 - 6,69 (m, 2H), 5,33 - 5,24 (m, 2H), 4,57 - 4,44 (m, 2H), 4,13 (ddd, J = 24,4, 10,5, 4,3 Hz, 2 H), 3,32 (ddd, J = 18,5, 12,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,71 (ddd, J = 18,5, 6,4, 1,7 Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 341,4 (M + H⁺)

Compuesto 73: (3 - ((6-fluoropiridin-3-il) oxi) azetidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



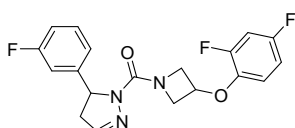
El compuesto del título 73 se preparó con un rendimiento del 9,3% a partir de ácido 5-(azetidin-3-iloxi) -2-fluoropiridina trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol -1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 4H) , 6,85 (dd, J = 8,9, 3,5 Hz, 1 H), 6,77 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 5,34 - 5,26 (m, 1 H), 4,89 (ddd, J = 10,4, 6,3, 4,0 Hz, 1 H), 4,58 - 4,41 (m, 2H), 4,22 (dd, J = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 3,34 (ddd, J = 18.6, 12.1, 1.6 Hz, 1 H), 2,74 (ddd, J = 18,6, 6,3, 1,7 Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 341,4 (M + H $^+$)

Compuesto 74: (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (piridin-3-iloxi) azetidin-1-il) metanona



El compuesto del título 74 se preparó con un rendimiento del 3,1% a partir de ácido 3-(azetidin-3-iloxi) piridina trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1- il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.31 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 7H), 6.79 (s, 1H), 5.31 (dd, J = 12,0, 8,0 Hz, 1 H), 4,99 (s, 1 H), 4,61 - 4,51 (m, 2 H), 4,22 (dd, J = 32,0, 8,0 Hz, 2 H), 3,39-3,32 (m, 1 H), 2,79 - 2,73 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 323,43 [M + H] $^+$.

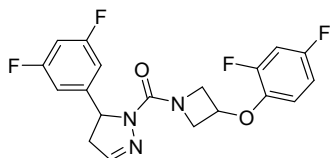
Compuesto 75: (3- (2,4-difluorofenoxi) azetidin-1-il) (5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 75 se preparó con un rendimiento del 16,8% a partir de 3- (2,4-difluorofenoxi) ácido azetidina trifluoroacético, 5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.04 - 6.81 (m, 3H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 6.66

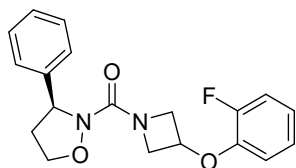
(td, $J = 9.0, 5.2$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 12.2, 6.3$ Hz, 1 H), 4.92-4.85 (m, 1 H), 4.54-4.42 (m, 2 H), 4.34-4.16 (m, 2 H), 3.33 (dd, $J = 18.5, 12.1$ Hz, 1 H), 2.77 - 2.58 (m, 1 H). CL-EM (m/z) 376,4 ($M + H^+$)

Compuesto 76: (3- (2,4-difluorofenoxi) azetidín-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



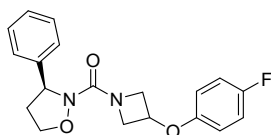
El compuesto del título 76 se preparó con un rendimiento del 22,6% a partir de ácido 3- (2,4-difluorofenoxi) azetidina trifluoroacético, 5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (ddd, $J = 11.3, 8.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 3H), 6.73 - 6.65 (m, 2H), 5.28 (dd, $J = 12.2, 6.5$ Hz, 1H), 4.91 (ddd, $J = 10.5, 6.3, 4.0$ Hz, 1H), 4.57 - 4.43 (m, 2H), 4.27 (ddd, $J = 14.4, 10.1, 3.3$ Hz, 2 H), 3.35 (ddd, $J = 18.5, 12.2, 1.5$ Hz, 1 H), 2.69 (ddd, $J = 18.6, 6.5, 1.5$ Hz, 1 H). CL-EM (m/z) 394,4 ($M + H^+$)

Compuesto 77: (S) - (3- (2-fluorofenoxi) azetidín-1-il) (3-fenilisoxazolidín-2-il) metanona



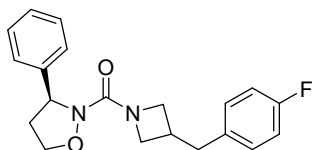
El compuesto del título 77 se preparó con un rendimiento del 13% a partir de ácido 3- (2-fluorofenoxi) azetidina trifluoroacético, (S) -3-fenilisoxazolidina y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 26. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.69 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1 H), 4.97 (ddd, $J = 10.6, 6.5, 4.2$ Hz, 1 H), 4.54 (dt, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 2 H), 4.35 (dd, $J = 10.6, 3.9$ Hz, 1 H), 4.22 (dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1 H), 4.12 (td, $J = 8.0, 3.4$ Hz, 1 H), 3.82 (dd, $J = 16.3, 8.1$ Hz, 1 H), 2.82 - 2.71 (m, 1 H), 2.37 - 2.25 (m, 1 H). CL-EM (m/z) 343,4 ($M + H^+$)

Compuesto 78: (S) - (3- (4-fluorofenoxi) azetidín-1-il) (3-fenilisoxazolidín-2-il) metanona



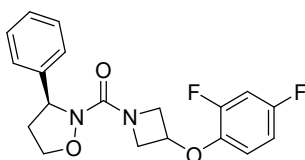
El compuesto del título 78 se preparó con un rendimiento del 16% a partir de ácido 3- (4-fluorofenoxi) azetidina trifluoroacético, (S) -3-fenilisoxazolidina y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 26. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 - 7,30 (m, 3H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,02 - 6,94 (m, 2H), 6,72 - 6,66 (m, 2H), 5,54 (dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 4,94 - 4,84 (m, 1H), 4,58 - 4,48 (m, 2H), 4,25 (dd, J = 10,4, 4,0 Hz, 1H), 4,12 (ddd, J = 11,4, 7,6, 3,7 Hz, 2H), 3,82 (dd, J = 16,1, 8,1 Hz, 1 H), 2,82 - 2,68 (m, 1 H), 2,42 - 2,28 (m, 1 H). CL-EM (m/z) 343,4 ($M + H^+$)

Compuesto 79: (S) - (3- (4-fluorobencil) azetidín-1-il) (3-fenilisoxazolidín-2-il) metanona



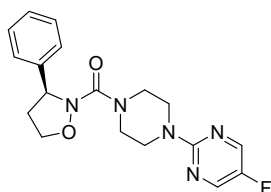
El compuesto del título 78 se preparó con un rendimiento del 16% a partir de ácido 3- (4-fluorobencil) azetidina trifluoroacético, (S) -3-fenilisoxazolidina y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 26. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41 - 7,29 (m, 4H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 8,1, 5,6 Hz, 2H), 6,98 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 5,54 (dd, J = 8,7 , 5,2 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,17 (brs, 1H), 4,09 (td, J = 8,0, 3,4 Hz, 1H), 3,89-3,80 (m, 3H), 3,78 (dd, J = 16,2, 8,3 Hz, 1 H), 2,93 - 2,80 (m, 3 H), 2,78 - 2,69 (m, 1 H), 2,29 (ddd, J = 15,2, 7,8, 3,9 Hz, 1 H) .LC-MS (m/z) 341,4 ($M + H^+$)

Compuesto 80: (S) - (3- (2,4-difluorofenoxi) azetidín-1-il) (3-fenilisoxazolidín-2-il) metanona



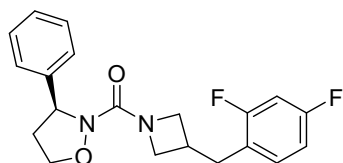
El compuesto del título 80 se preparó con un rendimiento del 12% a partir de ácido 3- (2,4-difluorofenoxi) azetidina trifluoroacético, (S) -3-fenilisoxazolidina y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 26. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 - 7,30 (m, 3 H), 7,26-7,22 (m, 2 H), 6,93 - 6,86 (m, 1 H), 6,81 - 6,74 (m, 1 H), 6,67 (td, J = 9,0, 5,5 Hz, 1 H) , 5,54 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 4,57 - 4,46 (m, 2H), 4,32 (dd, J = 10,5, 3,8 Hz, 1H), 4,20 (d , J = 9,0 Hz, 1 H), 4,12 (td, J = 8,0, 3,3 Hz, 1 H), 3,82 (dd, J = 16,1, 8,2 Hz, 1 H), 2,81 - 2,70 (m, 1 H), 2,36 - 2,26 (m, 1 H). CL-EM (m/z) 361,4 ($M + H^+$)

Compuesto 81: (S) - (4- (5-fluoropirimidin-2-il) piperazin-1-il) (3-fenilisoxazolidín-2-il) metanona



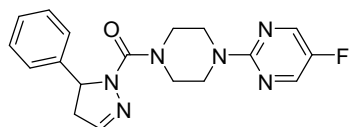
El compuesto del título 81 se preparó con un rendimiento del 61,8% a partir de 5-fluoro-2-(piperazin-1-il) pirimidina, (S) -3-fenilisoxazolidina y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 26. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 4H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 5.46 (dd, J = 8.5, 4.9 Hz, 1H), 4.13 (td, J = 8.0, 4.1 Hz, 1 H), 3.93 (q, J = 7.9 Hz, 1 H), 3.86 - 3.57 (m, 8 H), 2.85 - 2.76 (m, 1 H), 2.36 - 2.26 (m, 1 H) .LC-MS (m/z) 358,4 ($M + H^+$)

Compuesto 82: (S) - (3- (2,4-difluorobencil) azetidín-1-il) (3-fenilisoxazolidín-2-il) metanona



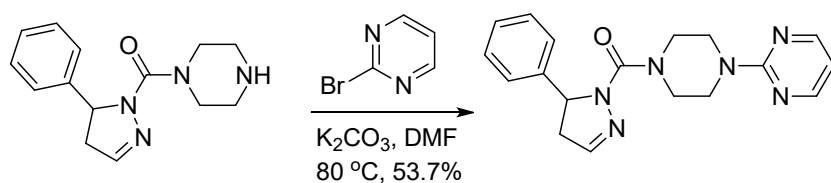
El compuesto del título 82 se preparó con un rendimiento del 11,6% a partir de 3- (2,4-difluorobencil) azetidina, (S) -3-fenilisoxazolidina y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 26. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 2H), 5.53 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 3H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H). CL-EM (m/z): 359,51 [$M + H$] $^+$.

Compuesto 83: (4- (5-fluoropirimidin-2-il) piperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 81 se preparó con un rendimiento del 61,8% a partir de 5-fluoro-2-(piperazin-1-il) pirimidina, 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 26. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 8,21 (s, 2 H), 7,36-7,23 (m, 5 H), 6,85 (s, 1 H), 5,37 (dd, J = 11,6, 9,6 Hz, 1 H), 3,95-3,56 (m, 8H), 3,36-3,28 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H). CL-EM (m/z) 355,4 ($M + H^+$)

Compuesto 84: (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4- (pirimidin-2-il) piperazin-1-il) metanona

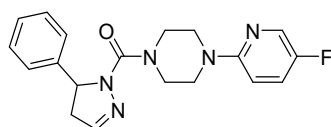


84

Paso 1.

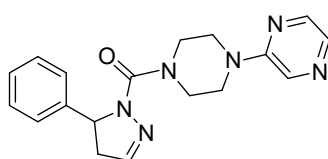
A una solución de (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin-1-il) metanona (50 mg, 0,19 mmol) y K_2CO_3 (67 mg, 0,48 mmol) en DMF (Se añadieron 5 ml), (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4- (pirimidin-2-il) piperazin-1-il) metanona (31 mg, 0,19 mmol). La mezcla se calentó a 80 ° C durante 2,5 horas. Y luego se agregaron 30 ml de H_2O , se extrajo con EA (20 ml x 3). El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto bruto 84 y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE / EA = 1/1) para dar 35 mg de 84 en forma de un sólido amarillo claro. Para 84, RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, J = 4,0 Hz, 2 H), 7,35-7,22 (m, 5 H), 6,84 (t, J = 4,0 Hz, 1 H), 6,50 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 5,37-5,31 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 2H), 3,81-3,72 (m, 4H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,35-3,27 (m, 1H)), 2,78-2,70 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 337,31 $[M + H]^+$.

Compuesto 85: (4- (5-fluoropiridin-2-il) piperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 84 se preparó con un rendimiento del 62,3% a partir de 1- (5-fluoropiridin-2-il) piperazina, 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 26. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,84 (t, 1H, J = 1,6 Hz) , 6,64 (dd, 1H, J = 9,6, 3,6 Hz), 5,36 (dd, 1H, J = 9,6, 11,6 Hz), 3,86-3,76 (m, 2 H), 3,73-3,63 (m, 2H), 3,62- 3,54 (m, 2 H), 3,50-3,42 (m, 2 H), 3,32 (ddd, 1 H, J = 18,4, 12,0, 1,6 Hz), 2,75 (ddd, 1 H, J = 18,4, 9,6, 1,6 Hz). CL-EM (m / z): 354,40 $[M + H]^+$.

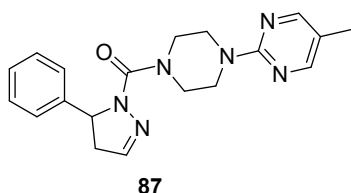
Compuesto 86: (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4- (pirazin-2-il) piperazin-1-il) metanona



86

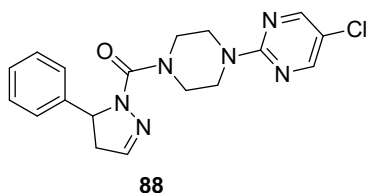
El compuesto del título 86 se preparó con un rendimiento del 22% (15 mg) como un sólido amarillo de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 8,20-8,03 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,38-7,22 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 5,37 (dd, $J = 11,6, 9,6$ Hz, 1H), 3,90-3,50 (m, 8H), 3,40-3,21 (m, 1H), 2,79-2,72 (m, 1H). CL-EM (IEN) m/z : 337,41, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 87: (4- (5-metilpirimidin-2-il) piperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



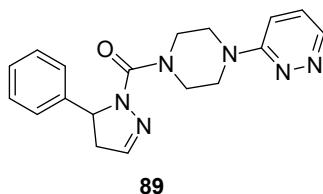
El compuesto del título 87 se preparó con un rendimiento del 36% (25 mg) como un sólido amarillo de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 8,16 (s, 2H), 7,40-7,20 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 5,37 (dd, $J = 11,6, 9,6$ Hz, 1H), 4,06-3,46 (m, 8H), 3,31 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 1H), 2,12 (s, 3H). CL-EM (IEN) m/z : 351,40, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 88: (4- (5-cloropirimidin-2-il) piperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 88 se preparó con un rendimiento del 24% (18 mg) como un sólido amarillo de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 8,23 (s, 2H), 7,36-7,23 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 5,37 (dd, $J = 11,6, 9,6$ Hz, 1H), 3,95-3,56 (m, 8H), 3,36-3,28 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H). CL-EM (IEN) m/z : 371,37, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

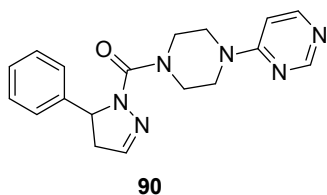
Compuesto 89: (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4- (piridazin-3-il) piperazin-1-il) metanona



El compuesto del título 89 se preparó con un rendimiento del 13% (9 mg) como un sólido amarillo de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 8,86 (s, 1H), 7,44-7,25 (m, 7H), 6,90 (s, 1H), 5,36 (dd, $J = 11,6, 9,6$ Hz, 1H), 3,88-3,69 (m, 8H).

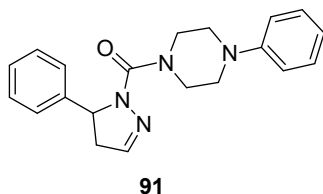
H), 3,35 (m, 1 H), 2,79 (m, 1 H). CL-EM (IEN) m / z: 337,37, [M + H]⁺.

Compuesto 90: (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4- (pirimidin-4-il) piperazin-1-il) metanona



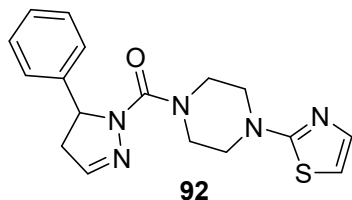
El compuesto del título 90 se preparó con un rendimiento del 44% (29 mg) como un sólido blanco de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ¹H (400 Hz, CDCl₃): δ 8,62 (s, 1H), 8,28 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,36-7,24 (m, 5 H), 6,87 (s, 1 H), 6,56 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,35 (dd, J = 11,6, 9,6 Hz, 1 H), 3,86- 3,59 (m, 8 H), 3,34 (m, 1 H), 2,77 (m, 1 H). CL-EM (IEN) m / z: 337,41, [M + H]⁺.

Compuesto 91: (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4-fenilpiperazin-1-il) metanona



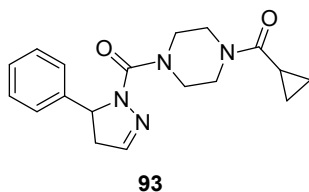
El compuesto del título 91 se preparó con un rendimiento del 23% (15 mg) como un sólido blanco de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ¹H (400 Hz, CDCl₃): δ 7,38-7,25 (m, 7H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,11 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 5,37 (dd, J = 11,6, 9,6 Hz, 1 H), 3,97-3,81 (m, 4 H), 3,41-3,24 (m, 5 H), 2,76 (m, 1 H). CL-EM (IEN) m / z: 335,39, [M + H]⁺.

Compuesto 92: (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4- (tiazol-2-il) piperazin-1-il) metanona



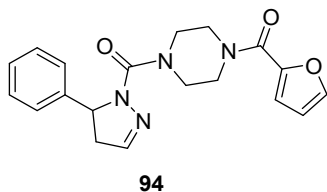
El compuesto del título 92 se preparó con un rendimiento del 19,7% (13,0 mg) como un suelo amarillo claro de acuerdo con el procedimiento para 84. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,25 (m, 6 H), 6,89 (s, 1 H), 6,63 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 5,34 (dd, J = 12,0, 12,0 Hz, 1 H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 4H), 3,66-3,61 (m, 2H), 3,38-3,30 (m, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H). CL-EM (m / z) 342,41 [M + H]⁺.

Compuesto 93: (4- (ciclopropanocarbonil) piperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



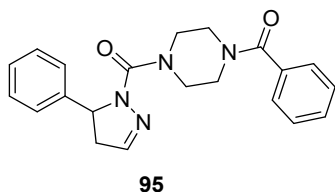
El compuesto del título 93 se preparó con un rendimiento del 76% (49 mg) como un sólido blanco de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 7,36-7,26 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 5,35 (dd, $J = 11.6, 9.6$ Hz, 1H), 3,77-3,52 (m, 8H), 3,31 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,14 (m, 1H), 1,02-0,98 (m, 2H), 0,80-0,75 (m, 2H) CL-EM (IEN) m / z: 327,35, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 94: (4- (furan-2-carbonil) piperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



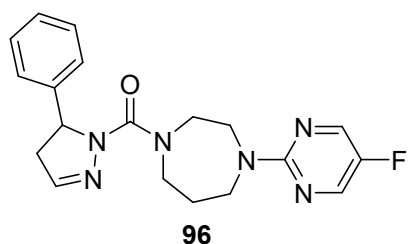
El compuesto del título 94 se preparó con un rendimiento del 77% (54 mg) como un sólido blanco de acuerdo con el procedimiento del compuesto 28. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 7,48 (m, 1H), 7,36-7,25 (m 5H), 7,02 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,36 (dd, $J = 11.6, 9.6$ Hz, 1H), 3,91-3,55 (m, 8H), 3,31 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H). CL-EM (IEN) m / z: 353,35, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 95: (4-benzoilpiperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



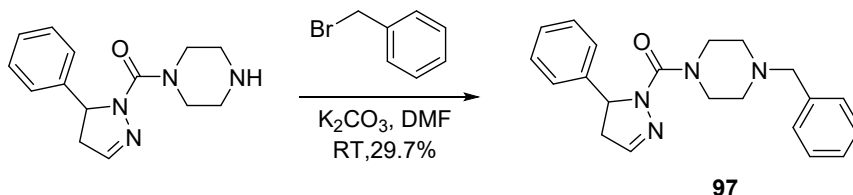
El compuesto del título 95 se preparó con un rendimiento del 71% (51 mg) como un sólido amarillo de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 7,43-7,25 (m, 10H), 6,83 (s, 1 H), 5,34 (dd, $J = 11,6, 9,6$ Hz, 1 H), 3,91-3,17 (m, 9 H), 2,72 (m, 1 H). CL-EM (IEN) m / z: 363,42, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 96: (4- (5-fluoropirimidin-2-il) -1,4-diazepan-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



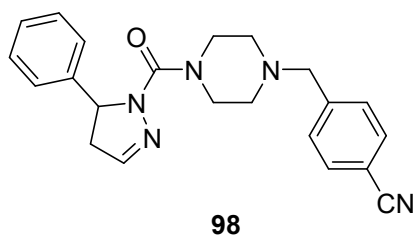
El compuesto del título 96 se preparó con un rendimiento del 13,1% (13,0 mg) como un suelo amarillo claro de acuerdo con el procedimiento para 84. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (s, 2H), 7,28-7,18 (m, 5H), 6,77 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5,36-5,30 (m, 1H), 4,02-3,89 (m, 2H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,47-3,33 (m, 2 H), 3,28-3,20 (m, 1 H), 2,71-2,64 (m, 1 H), 2,11-2,01 (m, 1 H), 1,90-1,81 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 369,42 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 97: (4-bencilpiperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



A una solución de (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin-1-il) metanona (50 mg, 0,19 mmol) y K_2CO_3 (66,7 mg, 0,48 mmol) en DMF, metanona (50 mg, 0,19 mmol) y K_2CO_3 (66,7 mg, 0,48 mmol) en DMF (5 ml), (bromometil) benceno (33 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas y luego se añadieron 30 ml de H_2O y se extrajo con EA (20 ml x 3). El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto bruto 97 y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE / EA = 1/1) para dar 20 mg de 97 en forma de un sólido amarillo claro. Para 97, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,23 (m, 10H), 6,80 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5,37-5,31 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 4H), 3,32-3,24 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 2H), 2,44-2,39 (m, 2H). CL-EM (m / z) 349,43 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

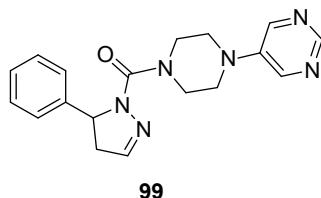
Compuesto 98: 4 - ((4- (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) metil) benzonitrilo



El compuesto del título 98 se preparó con un rendimiento del 47% (34,0 mg) como un suelo amarillo claro de acuerdo con el procedimiento para 97. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7,34-7,23 (m, 5H), 6,81 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5,34-5,29 (m,

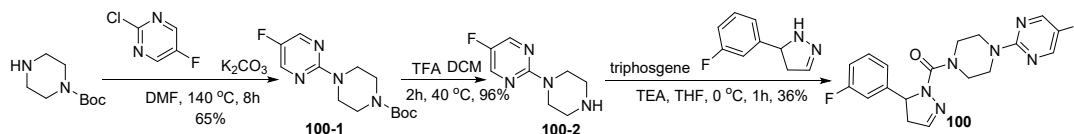
1H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 4 H), 3.33-3.25 (m, 1 H), 2.74-2.67 (m, 1 H), 2.51-2.45 (m, 2 H), 2.42-2.37 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 374,51 [M + H]⁺.

Compuesto 99: (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4- (pirimidin-5-il) piperazin-1-il) metanona



El compuesto del título 99 se preparó con un rendimiento del 15% (19 mg) como un sólido amarillo de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ¹H (400 Hz, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 3.89-3.69 (m, 4H), 3.37-3.19 (m, 5H), 2.76 (m, 1 H). CL-EM (IEN) m / z: 337,32, [M + H]⁺.

Compuesto 100: (5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4- (5-fluoropirimidin-2-il) piperazin-1-il) metanona



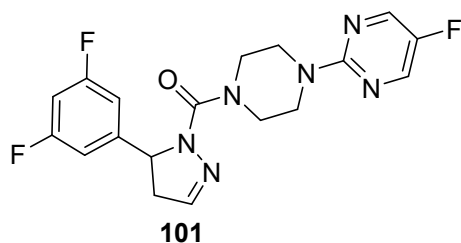
Paso 1: El compuesto 100-1 se sintetizó de acuerdo con el método del compuesto 28 utilizando piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 5,37 mmol) y 2-cloro-5-fluoropirimidina (782 mg, 5,91 mmol). Se obtuvo 4- (5-fluoropirimidin-2-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un polvo amarillo pálido (980 mg, rendimiento del 65%). CL-EM (m / z) 283,34 [M + H]⁺.

Paso 2: A una solución de 4- (5-fluoropirimidin-2-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (980 mg, 3,47 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadió gota a gota trifluoroacético a 0°C. Luego la mezcla se calentó a refluxo durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se suspendió en diclorometano, sat. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ (ac.) Sat. Y salmuera, respectivamente. Luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 5-fluoro-2- (piperazin-1-il) pirimidina como un sólido de color rosa claro (610 mg, rendimiento del 96%). El producto bruto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 183,44 [M + H]⁺.

Paso 3: A una solución de 5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol (50 mg, 0,3 mmol) y trietilamina (93 mg, 0,94 mmol) en diclorometano súper seco (8 ml), se le añadió trifosgeno (36 mg, 0,12 mmol) a 0°C bajo protección de argón. La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de que se preparara una solución de 5-fluoro-2- (piperazin-1-il) pirimidina (73 mg, 0,4 mmol) y trietilamina (61 mg, 0,61 mmol) en diclorometano súper seco (2 ml) añadido gota a gota. La

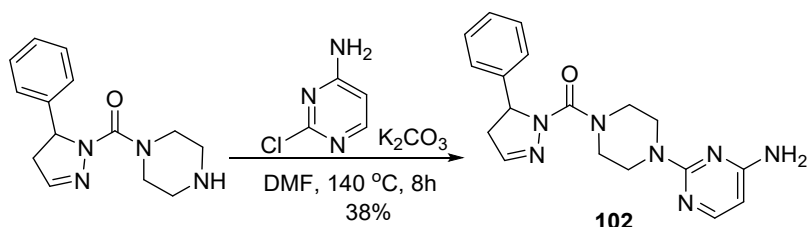
mezcla se agitó durante otros 30 minutos. La reacción se inactivó con $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ Saturado, los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se suspendió en diclorometano, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera respectivamente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / AcOEt, 1/1) para dar (5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4- (5- fluoropirimidin-2-il) piperazin-1-il) metanona 100 (40,5 mg, rendimiento del 36%) como un polvo blanco después de la liofilización. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,22-8,19 (s, 2 H), 7,33-7,27 (m, 1 H), 7,08 (dt, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1 H), 7,03-6,91 (m, 2 H), 6,84 (q, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 5,36 (dd, $J = 11,8, 9,8$ Hz, 1 H), 3,90-3,79 (m, 2 H), 3,79-3,70 (m, 4 H), 3,67-3,54 (m, 2H), 3,32 (ddt, $J = 18,2, 11,8, 1,8$ Hz, 1H), 2,71 (ddt, $J = 18,4, 9,8, 1,6$ Hz, 1H) .LC-MS (m/z) 373.42 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 101: (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4- (5-fluoropirimidin-2-il) piperazin-1-il) metanona



El compuesto 101 se sintetizó de acuerdo con el método del compuesto 100 mientras se usaba 5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol. Se obtuvo (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4- (5-fluoropirimidin-2-il) piperazin-1-il) metanona como un polvo blanco (rendimiento 39%). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,21 (d, $J = 0,6$ Hz, 2 H), 6,87-6,78 (m, 3 H), 6,69 (tt, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1 H), 5,33 (dd, $J = 11,6, 9,8$ Hz, 1H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,81-3,70 (m, 4H), 3,69-3,57 (m, 2H), 3,32 (ddd, $J = 18,2, 11,8, 1,8$ Hz, 1H), 2,68 (ddd, $J = 18,2, 9,8, 1,6$ Hz, 1H). CL-EM (m/z) 391,76 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

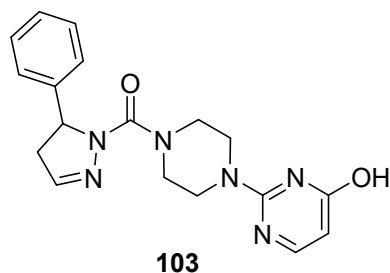
Compuesto 102: (4- (4-aminopirimidin-2-il) piperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



A una solución de (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin-1-il) metanona (50,0 mg, 0,19 mmol) y 2-cloropirimidin-4-amina (30,1 mg, 0,23 mmol) en DMF súper seco (3,0 ml), se le añadió K_2CO_3 (80,3 mg, 0,58 mmol) bajo protección de argón. La mezcla se agitó a 140°C durante 8 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo / metanol = 1: 0 a 10: 1) para producir (4- (4-

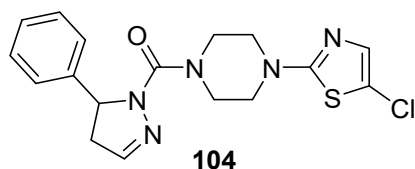
aminopirimidin-2-il) piperazin-1-ilo.) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (compuesto 102) como un polvo amarillo pálido (26 mg, rendimiento 38%). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,88 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,40-7,19 (m, 5 H), 6,83 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 5,82 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 5,35 (t, J = 11,7 Hz, 1 H), 4,97 (ancho, 2 H), 3,91-3,78 (m, 2 H), 3,77-3,65 (m, 4 H), 3,57 (m, 2 H), 3,36-3,24 (m, 1 H), 2,73 (m, 1 H). CL-EM (m/z) 352,63 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 103: (4- (4-hidroxipirimidin-2-il) piperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



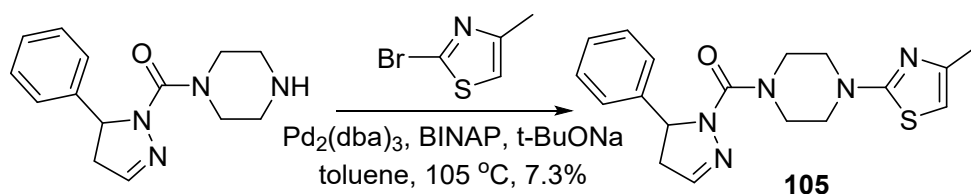
El compuesto 103 se sintetizó de acuerdo con el método del compuesto 102 mientras se usaba 2-cloropirimidin-4-ol. Se obtuvo (4- (4-hidroxipirimidin-2-il) piperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona como un polvo blanco (rendimiento 46%). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,07 (s, 1 H), 7,42-7,15 (m, 5 H), 6,85 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 5,33 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 3,74-3,45 (m, 6 H), 3,46-3,24 (m, 4 H), 2,75 (d, J = 8,6 Hz, 2 H). CL-EM (m/z) 353,36 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 104: (4- (5-clorotiazol-2-il) piperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



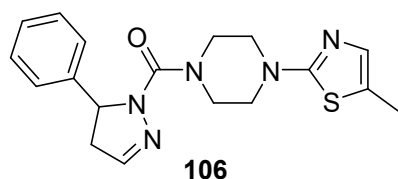
El compuesto del título 104 se preparó con un rendimiento del 2,8% (2,0 mg) como un suelo amarillo claro de acuerdo con el procedimiento para 84. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,24 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,38-5,33 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,69-3,63 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 2H), 3,34-3,29 (m, 1H), 2,79-2,72 (m, 1H). CL-EM (m/z) 376,94 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 105: (4- (4-metiltiazol-2-il) piperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



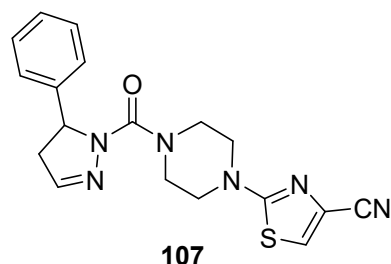
A una solución de (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin-1-il) metanona (50 mg, 0,19 mmol), 2-bromo-4-metiltiazol (35 mg, 0,19 mmol), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,033 mmol), BINAP (36 mg, 0,058 mmol) y t-BuONa (22,3 mg, 0,23 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla se calentó a 105°C durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto bruto 105 y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE / EA = 1/1) para dar 5 mg de 105 en forma de un sólido de color amarillo claro. Para 105, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 4H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.32 (s, 3 H). CL-EM (m / z) 356,51 [M + H]⁺.

Compuesto 106: (4- (5-metiltiazol-2-il) piperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 106 se preparó con un rendimiento del 10,2% (7,0 mg) como un suelo amarillo claro de acuerdo con el procedimiento para 105. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,32 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 3 H), 7,06 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 5,35-5,30 (m, 1 H), 3,88-3,82 (m, 2 H), 3,78-3,70 (m, 4 H), 3,67-3,61 (m, 2H), 3,39-3,31 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,32 (s, 3H). CL-EM (m / z) 356,51 [M + H]⁺.

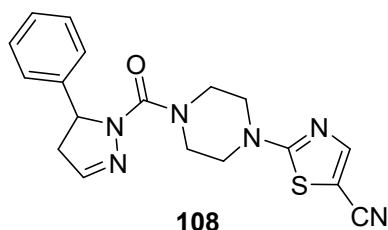
Compuesto 107: 2- (4- (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) tiazol-4-carbonitrilo



El compuesto 107 se sintetizó de acuerdo con el método del compuesto 102 mientras se usaba 2-bromotiazol-4-carbonitrilo. Se obtuvo 2- (4- (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)

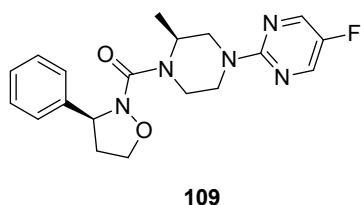
piperazin-1-il) tiazol-4-carbonitrilo como un polvo blanco (rendimiento 42%). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,38-7,22 (m, 6 H), 6,86 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 5,35 (dd, J = 11,8, 9,6 Hz, 1 H), 3,79 (m, 2 H), 3,67 (m, 2 H), 3,59 (m, 2 H), 3,47 (m, 2 H), 3,33 (m, 1 H), 2,76 (m, 1 H). CL-EM (m/z) 367,45 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 108: 2- (4- (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) tiazol-5-carbonitrilo



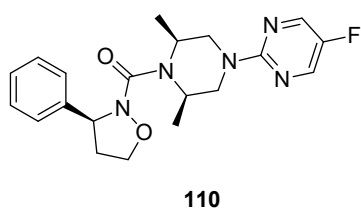
El compuesto 108 se sintetizó de acuerdo con el método del compuesto 102 mientras se usaba 2-clorotiazol-5-carbonitrilo. Se obtuvo 2- (4- (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) tiazol-5-carbonitrilo como un polvo blanco (rendimiento del 45%). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,69 (s, 1 H), 7,37-7,23 (m, 5 H), 6,86 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 5,35 (dd, J = 11,8, 9,4 Hz, 1H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,73-3,62 (m, 4H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 2,77 (m, 1H). CL-EM (m/z) 367,63 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Compuesto 109: ((S) -4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2-metilpiperazin-1-il) ((S) -3-fenilisoxazolidin-2-il) metanona



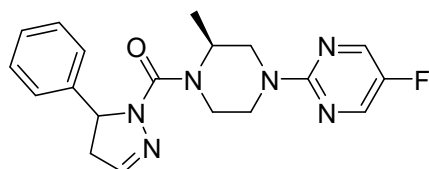
El compuesto del título 109 se preparó con un rendimiento del 65% (24 mg) como un sólido blanco de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 8,19 (s, 2H), 7,42-7,24 (m, 5H), 5,48 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 4.54-4.40 (m, 3H), 4.20- 4.10 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.25-3.02 (m, 3H), 2,80 (m, 1 H), 2,31 (m, 1 H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3 H). CL-EM (IEN) m/z : 372,39, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 110: ((2R, 6S) -4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2,6-dimetilpiperazin-1-il) ((S) -3-fenilisoxazolidin-2-il) metanona



El compuesto del título 110 se preparó con un rendimiento del 37% (14 mg) como un sólido blanco de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 8,19 (s, 2H), 7,42-7,25 (m, 5H), 5,46 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 3H), 4,13 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,32-3,09 (m, 2 H), 2,82 (m, 1 H), 2,32 (m, 1 H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H). CL-EM (IEN) m/z : 386,39, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

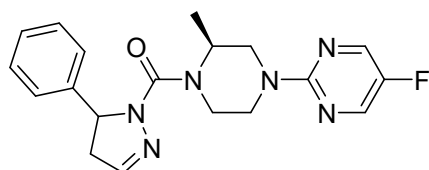
Compuesto 111A: (S) - (4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2-metilpiperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



111A

El compuesto del título 111A se preparó con un rendimiento del 16% (23,0 mg) como un suelo amarillo claro de acuerdo con el procedimiento para 84. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (s, 2H), 7,35-7,22 (m, 5H), 6,82 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5,41-5,35 (m, 1H), 4,50- 4,47 (m, 2H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,34-3,07 (m, 4 H), 2,75-2,68 (m, 1 H), 1,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 3 H). CL-EM (m/z) 369,42 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 111B: (S) - (4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2-metilpiperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona

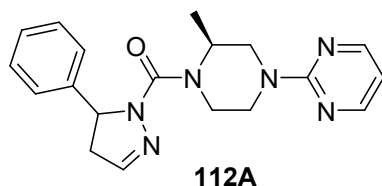


111B

El compuesto del título 111B se preparó con un rendimiento del 22,3% (32,0 mg) como un suelo amarillo claro de acuerdo con el procedimiento para 84. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (s, 2H), 7,36-7,22 (m, 5H), 6,85 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5,38-5,33 (m, 1H), 4,79-4,73 (m, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 1 H), 3,39-3,27 (m, 3 H), 3,01-2,94 (m, 1 H), 2,77-2,70 (m, 1 H), 1,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 3 H). CL-EM (m/z) 369,41 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 112A: (S) - (2-metil-4- (pirimidin-2-il) piperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-

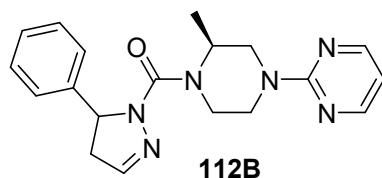
pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 112A se preparó con un rendimiento del 49,7% (32,0 mg) como un suelo amarillo claro de acuerdo con el procedimiento para 84. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 7,35-7,22 (m, 5H), 6,83-6,82 (m, 1H), 6,49-4,47 (m, 1H), 5,41-5,35 (m, 1H), 4,60-4,47 (m, 3H), 4,29-4,25 (m, 1 H), 3,33-3,11 (m, 4 H), 2,75-2,67 (m, 1 H), 1,26 (d, $J = 4,0$ Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 351,41 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

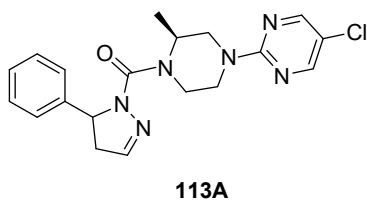
Compuesto 112B:

(S) - (2-metil-4- (pirimidin-2-il) piperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 112B se preparó con un rendimiento del 45,1% (29,0 mg) como un suelo amarillo claro de acuerdo con el procedimiento del 84. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (d, $J = 4,0$ Hz, 2 H), 7,35-7,22 (m, 5H), 6,86-6,85 (m, 1H), 6,49-6,47 (m, 1H), 5,39-5,33 (m, 1H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,40-3,26 (m, 3H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 1H), 1,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 351,42 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

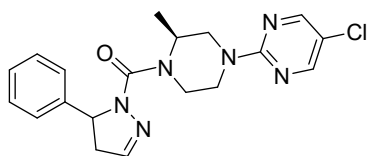
Compuesto 113A: ((S) -4- (5-cloropirimidin-2-il) -2-metilpiperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 113A se preparó con un rendimiento del 41% (32 mg) como un sólido amarillo de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 8,21 (s, 2H), 7,35-7,22 (m, 5H), 6,82 (s, 1H), 5,38 (dd, $J = 11,6, 10,0$ Hz, 1H), 4,56-4,41 (m, 3H), 4,25 (m, 1H), 3,34-3,07 (m, 4H), 2,71 (m, 1 H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H). CL-EM (IEN) m / z: 385,34, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 113B:

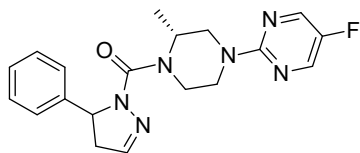
((S) -4- (5-cloropirimidin-2-il) -2-metilpiperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



113B

El compuesto del título 113B se preparó con un rendimiento del 91% (70 mg) como un sólido amarillo de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 8,21 (s, 2H), 7,36-7,21 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 5,35 (dd, $J = 11.6, 10.0$ Hz, 1H), 4,79-4,39 (m, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,38-3,25 (m, 3H), 3,03 -2,94 (m, 1 H), 2,72 (m, 1 H), 1,13 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H). CL-EM (IEN) m/z : 385,34, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

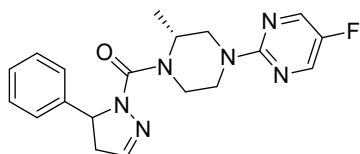
Compuesto 114A: ((R) -4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2-metilpiperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



114A

El compuesto del título 114A se preparó con un rendimiento del 15% (11,2 mg) como un sólido amarillo de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 8,18 (s, 2H), 7,35-7,23 (m, 5H), 6,83 (s, 1H), 5,38 (dd, $J = 12.0, 10.0$ Hz, 1H), 4,52-4,23 (m, 4H), 3,35-3,07 (m, 4H), 2,72 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H). CL-EM (IEN) m/z : 369,36, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

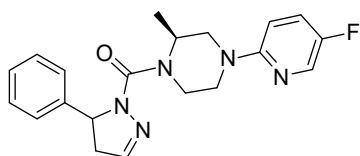
Compuesto 114B: ((R) -4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2-metilpiperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



114B

El compuesto del título 114B se preparó con un rendimiento del 38% (28 mg) como un sólido amarillo de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 8,18 (s, 2H), 7,35-7,23 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 5,36 (dd, $J = 12.0, 10.0$ Hz, 1H), 4,78-4,36 (m, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,40-3,24 (m, 3H), 2,97 (m, 1 H), 2,72 (m, 1 H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H). CL-EM (IEN) m/z : 369,37, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 115A: ((S) -4- (5-fluoropiridin-2-il) -2-metilpiperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona

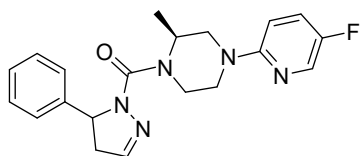


115A

El compuesto del título 115A se preparó con un rendimiento del 14% (10 mg) como un sólido amarillo de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 8,07 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,35-7,21 (m, 6 H), 6,83 (s, 1 H), 6,65 (d, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1 H), 5,37 (dd, $J = 11,6, 9,6$ Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 4,04-3,92 (m, 2 H), 3,37-3,09 (m, 4 H), 2,72 (m, 1 H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H). CL-EM (IEN) m/z : 368,34, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 115B:

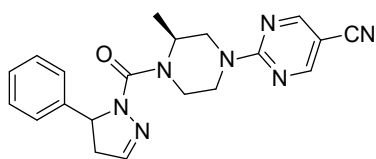
((S) -4- (5-fluoropiridin-2-il) -2-metilpiperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



115B

El compuesto del título 115B se preparó con un rendimiento del 12% (9 mg) como un sólido amarillo de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 8,05 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,34-7,23 (m, 6 H), 6,85 (s, 1 H), 6,63 (d, $J = 9,2, 3,2$ Hz, 1 H), 5,35 (dd, $J = 11,6, 9,6$ Hz, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 4,09-3,89 (m, 3 H), 3,48-3,07 (m, 4 H), 2,72 (m, 1 H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H). CL-EM (IEN) m/z : 368,35, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

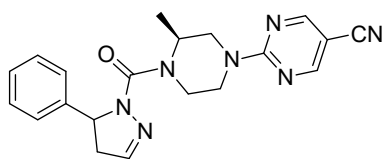
Compuesto 116A: 2 - ((3S) -3-metil-4- (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) pirimidina-5-carbonitrilo



116A

El compuesto del título 116A se preparó con un rendimiento del 32% (12 mg) como un sólido blanco de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 8,48 (s, 2H), 7,36-7,24 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 5,37 (dd, $J = 11,6, 9,6$ Hz, 1H), 4,69-4,51 (m, 3H), 4,29 (m, 1H), 3,36-3,18 (m, 4H), 2,74 (m, 1 H), 1,22 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H). CL-EM (IEN) m/z : 376,44, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

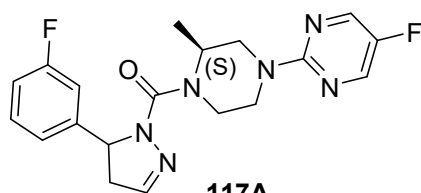
Compuesto 116B: 2 - ((3S) -3-metil-4- (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) pirimidina-5-carbonitrilo



116B

El compuesto del título 116B se preparó con un rendimiento del 48% (18 mg) como un sólido blanco de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 28. RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3): δ 8,48 (s, 2H), 7,35-7,25 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 5,35 (dd, $J = 11,6, 9,6$ Hz, 1H), 4,82-4,54 (m, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,41-3,28 (m, 3H), 3,06 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H). CL-EM (IEN) m/z : 376,41, $[\text{M} + \text{H}]^+$.

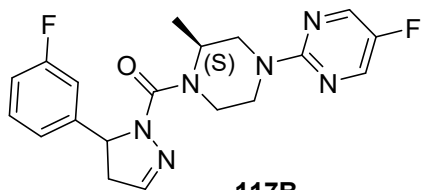
Compuesto 117A: ((S) -5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((S) -4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2-metilpiperazina -1-il) metanona



117A

El compuesto 117A se sintetizó de acuerdo con el método del compuesto 102 mientras se usaba (5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((S) -2-metilpiperazin-1-il) metanona y 2-cloro-5-fluoropirimidina. ((S) -5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((S) -4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2-metilpiperazin-1- y se obtuvo il) metanona en forma de un polvo blanco (rendimiento del 26%). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,19 (s, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 7,02-6,91 (m, 3 H), 6,83 (s, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 4,37- 4,56 (m, 3 H), 4,26 (m, 1 H), 3,04-3,40 (m, 4 H), 2,70 (m, 1 H), 1,26 (s, 3 H). CL-EM (m/z) 387,56 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 117B: ((R) -5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((S) -4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2-metilpiperazina -1-il) metanona

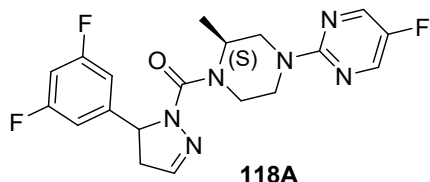


117B

El compuesto 117B se sintetizó de acuerdo con el método del compuesto 102 mientras se usaba (5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((S) -2-metilpiperazin-1-il) metanona y 2-cloro-5-fluoropirimidina. ((S) -5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((S) -4- (5-

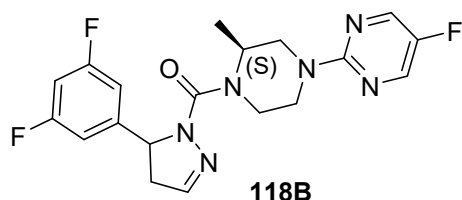
fluoropirimidin-2-il) -2-metilpiperazin-1- y se obtuvo il) metanona en forma de un polvo blanco (rendimiento del 22%). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,20 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,02-6,91 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,36- 4,52 (m, 3 H), 4,26 (m, 1 H), 3,05-3,36 (m, 4 H), 2,71 (m, 1 H), 1,24 (s, 3 H). CL-EM (m / z) 387,69 [M + H] ⁺.

Compuesto 118A: ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((S) -4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2 -metilpiperazin-1-il) metanona



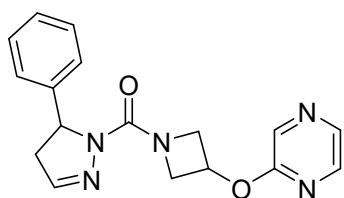
El compuesto 118A se sintetizó de acuerdo con el método del compuesto 102 mientras se usaba (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((S) -2-metilpiperazin-1-ilo) metanona y 2-cloro-5-fluoropirimidina. ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((S) -4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2-metilpiperazin- y se obtuvo 1-il) metanona en forma de un polvo blanco (rendimiento del 14%). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,22 (s, 2 H), 6,86-6,76 (m, 3 H), 6,74-6,64 (m, 1 H), 5,34 (t, J = 10,8 Hz, 1 H), 4,60- 4,40 (m, 3 H), 4,28 (d, J = 13,0 Hz, 1 H), 3,24 (ddd, J = 43,0, 16,2, 11,2 Hz, 4 H), 2,66 (dd, J = 18,2, 10,0 Hz, 1 H), 1,28 (d, J = 6,7 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 405,82 [M + H] ⁺.

Compuesto 118B: ((R) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((S) -4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2 -metilpiperazin-1-il) metanona



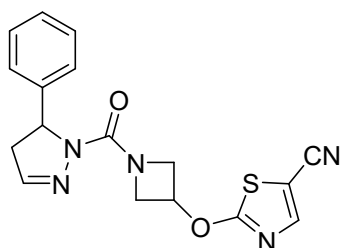
El compuesto 118B se sintetizó de acuerdo con el método del compuesto 102 mientras se usaba (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((S) -2-metilpiperazin-1-ilo) metanona y 2-cloro-5-fluoropirimidina. ((R) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((S) -4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2-metilpiperazin- y se obtuvo 1-il) metanona en forma de un polvo blanco (rendimiento del 16%). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,22 (s, 2H), 6,84-6,73 (m, 3H), 6,74-6,65 (m, 1H), 5,30 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 4,60- 4,41 (m, 3 H), 4,28 (d, J = 13,0 Hz, 1 H), 3,24 (ddd, J = 43,0, 16,2, 11,1 Hz, 4 H), 2,66 (dd, J = 18,2, 10,0 Hz, 1 H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 405,76 [M + H] ⁺.

Compuesto 119: (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (pirazin-2-iloxi) azetidín-1-il) metanona



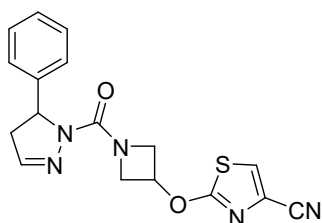
El compuesto del título 119 se preparó con un rendimiento del 40% a partir de ácido 2-(azetidin-3-iloxi) pirazina trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (s, 1 H), 8,14 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 8,06 - 8,00 (m, 1 H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 3H), 6,81 - 6,72 (m, 1H), 5,36-5,26 (m, 2H), 4,62 - 4,44 (m, 2H), 4,17 (dd, $J = 26,0$, 6,5 Hz, 2 H), 3,33 (dd, $J = 18,5$, 12,1 Hz, 1 H), 2,73 (dd, $J = 18,6$, 6,3 Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 324,4 ($M + H^+$)

Compuesto 120: 2 - ((1- (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) tiazol-5-carbonitrilo



El compuesto del título 120 se preparó con un rendimiento del 30% a partir de ácido 2-(azetidin-3-iloxi) tiazol-5-carbonitrilo trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (s, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,23-7,13 (m, 3H), 6,77 (t, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 5,47 - 5,39 (m, 1 H), 5,29 (dd, $J = 12,1$, 6,3 Hz, 1 H), 4,61 - 4,43 (m, 2 H), 4,22 (dd, $J = 31,0$, 9,3 Hz, 2 H), 3,40 - 3,27 (m, 1 H), 2,74 (ddd, $J = 18,6$, 6,3, 1,7 Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 354,4 ($M + H^+$)

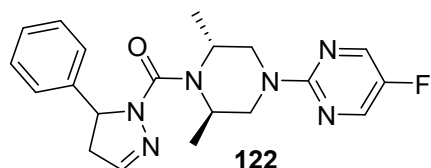
Compuesto 121: 2 - ((1- (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) tiazol-4-carbonitrilo



El compuesto del título 121 se preparó con un rendimiento del 28% a partir de ácido 2-(azetidin-3-iloxi) tiazol-4-carbonitrilo trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. CL-EM

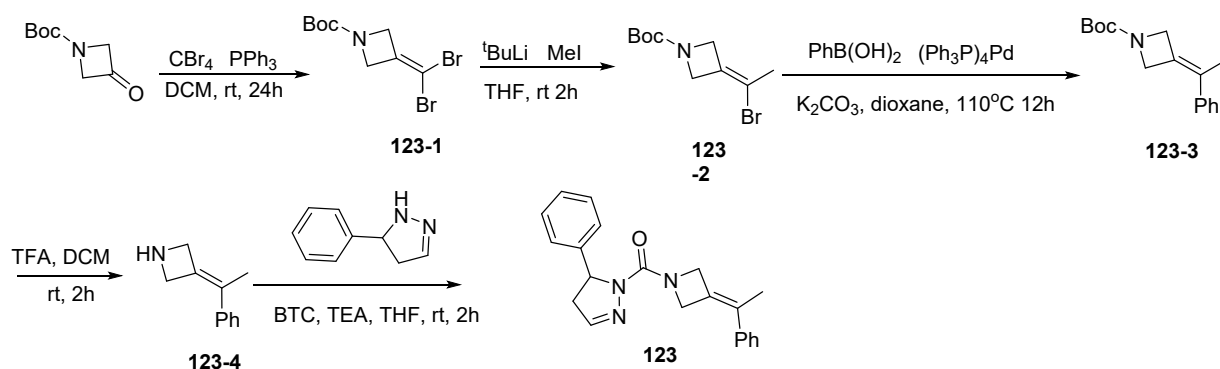
(m / z) 354,4 (M + H⁺)

Compuesto 122: ((2R, 6R) -4- (5-fluoropirimidin-2-il) -2,6-dimetilpiperazin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo) metanona ()



El compuesto del título 122 se preparó con un rendimiento del 40,5% (6,0 mg) como un suelo amarillo claro de acuerdo con el procedimiento para 84. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 2H), 7,35-7,29 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,37 (dd, J = 12,0, 8,0 Hz, 1H), 4,53-4,46 (m, 2H), 3,85-3,84 (m, 4H), 3,38-3,30 (m, 1 H), 2,82-2,75 (m, 1 H), 1,17 (d, J = 4,0 Hz, 6 H). CL-EM (m / z) 383,43 [M + H]⁺.

Compuesto 123: (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (1-feniletiliden) azetidina-1-il) metanona



Etap 1: A una solución de trifetilfosfina (6,13 g, 23,37 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml), se añadió tetrabromuro de carbono (3,87 g, 11,68 mmol) a 0°C bajo protección de argón. La solución se agitó durante 5 minutos a la misma temperatura antes de añadir gota a gota una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 5,84 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml). Después de agitar durante 20 minutos. Se dejó agitar la reacción durante 24 h a temperatura ambiente. Se añadió hexano y el precipitado resultante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró para dar un sólido blanquecino. Este sólido se agitó en hexano con sonicación y luego los sólidos residuales se eliminaron mediante filtración por succión. El filtrado se concentró para dar 3- (dibromometilen) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,57 g, 82%). CL-EM (m / z) 325,87 [M + H]⁺.

Paso 2: A una solución de 3- (dibromometilen) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,57 g, 4,80 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a -78 ° C se le añadió n-butil-litio (4,43 ml, 1,3 M) gota a gota bajo protección de argón. Después de 10 minutos, se añadió yodometano gota a gota, la reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La reacción se inactivó

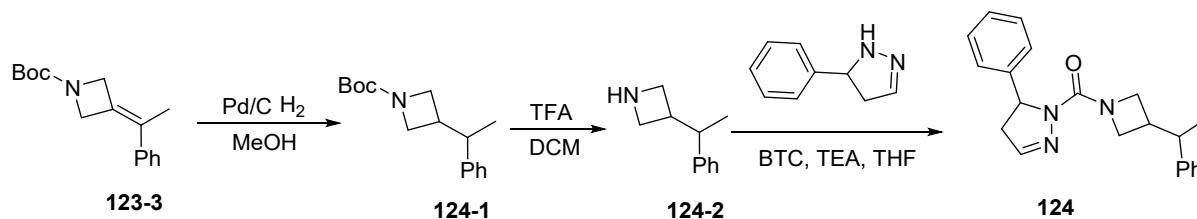
con NH₄Cl saturado (acuoso) y se extrajo con éter dos veces, las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua, salmuera respectivamente, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Sujeto a purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / AcOEt, 30/1), se obtiene 3- (1-bromoetiliden) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (720 mg, 57%) como un aceite incoloro. CL-EM (m / z) 263,45 [M + H]⁺.

Paso 3: A una solución de 3- (1-bromoetiliden) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,38 mmol) y ácido fenilborónico (56 mg, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml), se le añadió Tetrakis (trifenilfosfina) paladio (88 mg, 0,76 mmol) y carbonato de potasio (158 mg, 1,14 mmol) bajo protección de argón. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 12 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se suspendió en diclorometano, sat. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera respectivamente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / AcOEt, 1/1) para dar terc-butilo 3- (1-feniletiliden) azetidina-1-carboxilato (76 mg, 77%) como aceite amarillo pálido. CL-EM (m / z) 260,68 [M + H]⁺.

Paso 4: El intermedio 123-4 se sintetizó de acuerdo con el método del intermedio 100-2 mientras se usaba 3- (1-feniletiliden) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. Se obtuvo 3- (1-feniletiliden) azetidina como un aceite amarillo pálido (rendimiento del 95%). CL-EM (m / z) 160,46 [M + H]⁺.

Paso 5: El compuesto 123 se sintetizó de acuerdo con el método del compuesto 100 mientras se usaba 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol y 3- (1-feniletiliden) azetidina. Se obtuvo (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (1-feniletiliden) azetidina-1-il) metanona (22 mg, rendimiento del 17%) como un polvo de color blanco pálido. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,49 - 7,07 (m, 10 H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,50 - 5,27 (m, 1 H), 5,03 - 4,66 (m, 4 H), 3,36 (dd, J = 17,6, 10,8 Hz, 1 H), 2,76 (d, J = 18,8 Hz, 1 H), 1,94 (s, 3 H). CL-EM (m / z) 332,57 [M + H]⁺.

Compuesto 124: (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (1-feniletil) azetidina-1-il) metanona



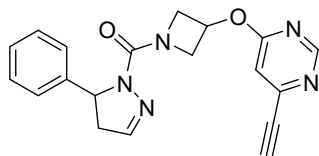
Paso 1 : A una solución de 3- (1-feniletiliden) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (217 mg, 836,71 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió paladio al 10% sobre carbono bajo protección de argón. Se burbujeó hidrógeno con un globo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 12 h. la mezcla se filtró con celite y el filtrado se concentró. El producto crudo (123 mg, 56%) se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 262,83 [M + H]⁺.

Paso 2 : El intermedio 124-2 se sintetizó de acuerdo con el método del intermedio 100-2 mientras se usaba 3- (1-feniletil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. Se obtuvo 3- (1-feniletil) azetidina (72 mg, 94%) como un aceite amarillo pálido. El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 162,67 [M + H]⁺.

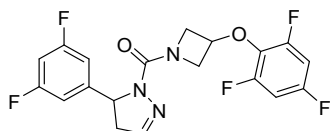
Paso 3 : El compuesto 124 se sintetizó de acuerdo con el método del compuesto 100 utilizando 5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol y 3- (1-feniletil) azetidina. Se obtuvo (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (1-feniletil) azetidina-1-il) metanona (41 mg, rendimiento 27%) como un polvo de color blanco pálido. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,39 - 7,09 (m, 10 H), 6,74 (s, 1 H), 5,31 (s, 1 H), 4,29 (d, J = 28,8 Hz, 1 H), 3,92 (d, J = 31,2 Hz, 2 H), 3,71 (d, J = 29,8 Hz, 1 H), 3,30 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 2,89 (s, 1 H), 2,74 (s, 2 H), 1,20 (d, J = 5,6 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 334,84 [M + H]⁺.

Compuesto 125: (3 - ((6-etinilpirimidin-4-il) oxi) azetidina-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 125 se preparó con un rendimiento del 18% a partir de (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((6 - ((trimetilsilil) etinil) pirimidin-4-il) oxi) azetidina-1-il) metanona eliminada del grupo TMS, que se preparó a partir de ácido 4- (azetidina-3-iloxi) -6 - ((trimetilsilil) etinil) pirimidina trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. CL-EM (m / z) 348,4 (M + H)⁺

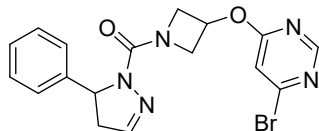
Compuesto 126: (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (2,4,6-trifluorofenoxi) azetidina-1-il) metanona



El compuesto del título 126 se preparó con un rendimiento del 21% a partir de 3- (2,4,6-trifluorofenoxi) azetidina, (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,80 - 6,63 (m, 6H), 5,28 (dd, J = 12,2, 6,4 Hz, 1H), 4,93- 4,80 (m, 1H), 4,49-4,40 (m,

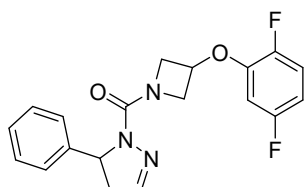
2H), 4.38-4.24 (m, 2H), 3.22 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.69 (ddd, 6.5 Hz, 1H). CL-EM (m / z) 412,33 (M + H⁺)

Compuesto 127: (3 - ((6-bromopirimidin-4-il) oxi) azetidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



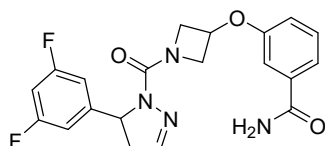
El compuesto del título 127 se preparó con un rendimiento del 18% a partir del ácido 4-(azetidin-3-iloxi) -6-bromopirimidina trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol -1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. CL-EM (m / z) 402,35 (M + H⁺)

Compuesto 128: (3- (2,5-difluorofenoxi) azetidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 128 se preparó con un rendimiento del 37,7% a partir de ácido 3- (2,5-difluorofenoxi) azetidina trifluoroacético, (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1- il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 3H), 7,06 - 6,97 (m, 1H), 6,77 (brs, 1H), 6.60 (ddt, J = 9.0, 7.8, 3.1 Hz, 1H), 6.40 (ddd, J = 9.5, 6.6, 3.0 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 12.2, 6.2 Hz, 1H) , 4.92-4.86 (m, J = 10.6, 6.4, 4.2 Hz, 1H), 4.58-4.45 (m, J = 25.1, 10.1, 6.5 Hz, 2H), 4.28 (dd, J = 10.3, 3.8 Hz, 1H) , 4,21 (dd, J = 10,3, 4,1 Hz, 1 H), 3,33 (dd, J = 18,7, 12,4 Hz, 1 H), 2,73 (ddd, J = 18,6, 6,3, 1,6 Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 358,4 (M + H⁺)

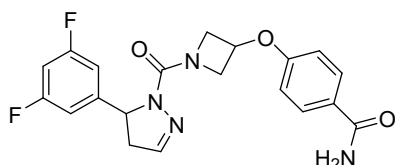
Compuesto 129: 3 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) benzamida



A una solución de 3- (3-cianofenoxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo preparada por el patrón descrito para 3- (2-fluorofenoxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg) en MeOH (3 ml) se le añadió DMSO (0,1 ml), H₂O₂ al 30% (0,4 ml) y NaOH 1N (0,9 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el producto deseado en bruto (250 mg). CL-EM (m /

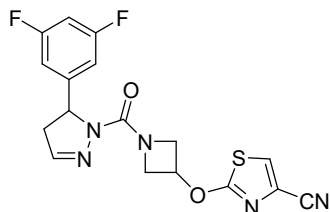
z) 293,43 (M + H⁺). Se eliminó el grupo Boc de terc-butil 3- (3-carbamoilfenoxi) azetidina-1-carboxilato y se acopló con 5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol usando trifosgeno para dar el producto del título 129 (46 mg, 32%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 - 7,31 (m, 2 H), 7,29 - 7,25 (m, 1 H), 7,24 - 7,20 (m, 1 H), 6,95 (ddd, J = 7,9, 6.5, 2.8 Hz, 1H), 6.82 - 6.63 (m, 3H), 6.16 (brs, 2H), 5.26 (dd, J = 12.1, 6.4 Hz, 1H), 4.96 (ddd, J = 10.4, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 4.67-4.46 (m, 2H), 4.21 (dd, J = 24.1, 7.2 Hz, 2H), 3.33 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.5 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 18.6, 6.4, 1.6 Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 401,4 (M + H⁺).

Compuesto 130: 4 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-il) oxi) benzamida



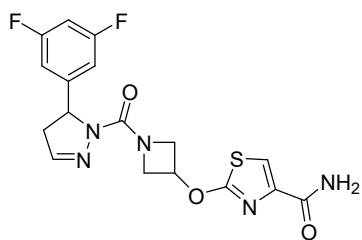
El compuesto del título 130 se preparó con un rendimiento del 37% a partir de 4- (azetidín-3-iloxi) ácido benzamida trifluoroacético, 5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol utilizando trifosgeno, de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 129. CL-EM (m / z) 401,40 (M + H⁺)

Compuesto 131: 2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-il) oxi) tiazol-4-carbonitrilo



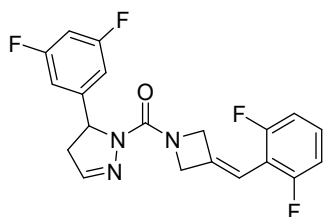
El compuesto del título 128 se preparó con un rendimiento del 37,7% a partir de ácido 2- (azetidín-3-iloxi) tiazol-4-carbonitrilo trifluoroacético, (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1 -il) (1H-imidazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 6,81 - 6,60 (m, 4H), 5,45-5,35 (m, 1H), 5.25 (dd, J = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 4.64 - 4.48 (m, 2H), 4.23 (dd, J = 17.2, 11.1 Hz, 2H), 3.34 (dd, J = 18.3, 11,9 Hz, 1 H), 2,68 (dd, J = 18,2, 5,2 Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 390,4 (M + H⁺)

Compuesto 132: 2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-il) oxi) tiazol-4-carboxamida



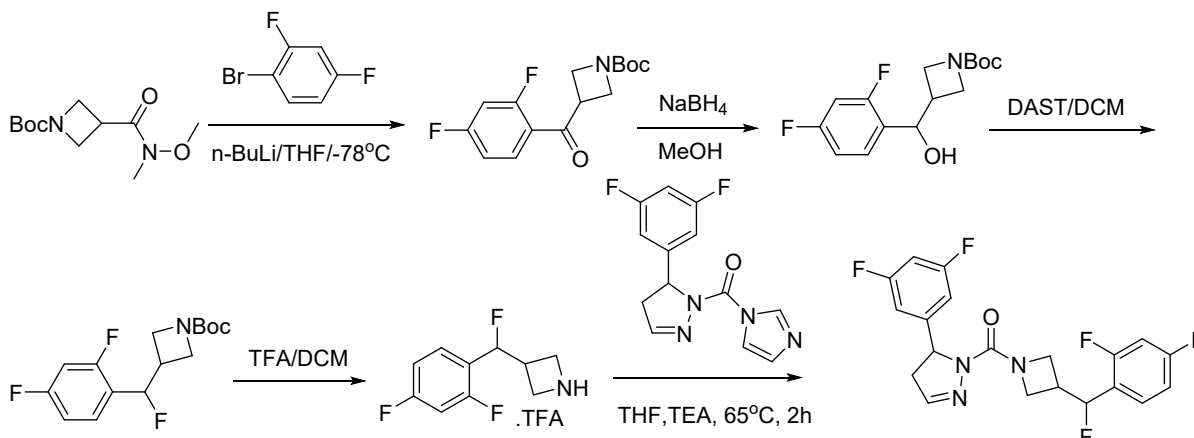
El compuesto del título 132 se preparó con un rendimiento del 27,7% a partir de ácido 2-(azetidin-3-iloxi) tiazol-4-carboxamida trifluoroacético, (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1 -il) (1H-imidazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 129. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (s, 1H), 6,86 - 6,59 (m, 5H), 5,61 (s, 1H), 5,44-5,36 (m, 1H), 5,26 (dd, J = 12,2, 6,5 Hz, 1H), 4,65-4,45 (m, 2H), 4,27 (ddd, J = 30,4, 10,6, 3,3 Hz, 2H), 3,34 (ddd, J = 18,6, 12,2, 1,6 Hz, 1 H), 2,68 (ddd, J = 18,6, 6,5, 1,7 Hz, 1 H). CL-EM (m/z) 408,4 ($M + H^+$)

Compuesto 133: (3- (2,6-difluorobenciliden) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 133 se preparó con un rendimiento del 37% en forma de clorhidrato de 3- (2,6-difluorobenciliden) azetidina, 5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para compuesto 37. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.87 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 - 6.73 (m, 3H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 6.34 - 6.27 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.95-4.75 (m, 4H), 3.36 (ddd, J = 18.4, 12.0, 1.6 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18,4, 6,0, 1,6 Hz, 1H). CL-EM (m/z): 390,31 [$M + H$] $^+$.

Compuesto 134: (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((2,4-difluorofenil) fluorometil) azetidin-1-il) metanona



Paso 1: Se disolvió 1-bromo-2,4-difluorobenceno (474 mg, 2,46 mmol) en 5 ml de THF seco. Se dejó enfriar a -78°C. Se añadió gota a gota n-BuLi (1,28 ml, 2,4 M, 3,07 mmol) a -78°C. Se removió a -78°C durante 1h. A continuación, se añadió lentamente 3- (metoxi (metil) carbamoil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 2,05 mmol) en 2 ml de THF a la solución a -78°C. Se removió a -78°C durante 1h. El material de partida se consumió completamente por TLC. Se sentó. Se añadió una solución de NH₄Cl para apagar la reacción y se extrajo con EtOAc (20 ml X 3). La capa orgánica se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (PE / EA = 3/1) para dar 360 mg de 3- (2,4-difluorobenzoil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de aceite amarillo claro. Rendimiento: 74,4%. CL-EM (m / z): 298,40 [M + H]⁺.

Paso 2: Se disolvió 3- (2,4-difluorobenzoil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,537 mmol) en 5 ml de MeOH. Se añadió NaBH₄ (128,3 mg, 3,29 mmol) en porciones a 0°C. Se revolvió a temperatura ambiente durante 16 hrs. Se añadió agua para apagar la reacción. El disolvente se evaporó a sequedad y se extrajo con DCM (15 ml X 3). Se secó con Na₂SO₄ y se filtró. Se evaporó hasta sequedad y se purificó por TLC preparativa (PE / EA = 2/1) para dar 160 mg de 3 - ((2,4-difluorofenil) (hidroxi) metil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite marrón. Rendimiento: 99,3%. CL-EM (m / z): 300,45 [M + H]⁺.

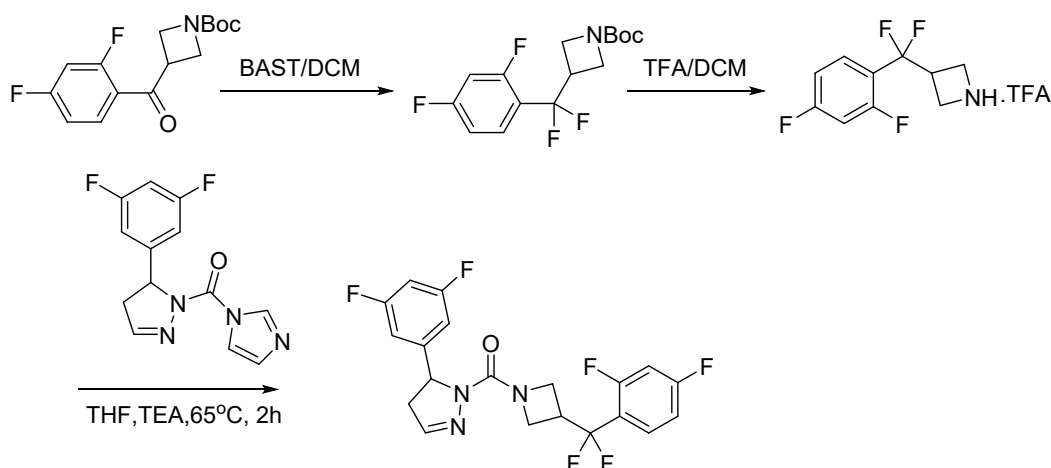
Paso 3: Se disolvió 3 - ((2,4-difluorofenil) (hidroxi) metil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,533 mmol) en 7,5 ml de DCM seco. Se añadió lentamente trifluoruro de dietilaminosulfuro (174 mg, 1,07 mmol) en 1 ml de DCM a la solución a 0°C. Se dejó agitar a 0°C durante 0,5 h. Luego revuelva a t.a. durante 0,5 h. Se lavó con H₂O y la capa orgánica se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna (PE / EA = 4/1) para dar 115 mg de terc-butil 3 - ((2,4-difluorofenil) fluorometil) azetidina-1- carboxilato como aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 71,7%. CL-EM (m / z): 302,40 [M + H]⁺.

Paso 4: Se disolvió 3 - ((2,4-difluorofenil) fluorometil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,133 mmol) en 2 ml de DCM seco. Se añadieron 5 ml de solución de TFA / DCM (3/1) a la solución a 0°C. Se dejó revolver a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a sequedad para dar 3 - ((2,4-difluorofenil) fluorometil) azetidina en forma de aceite marrón y se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. Rendimiento: cuantitativo. CL-EM (m / z): 203,30 [M + H]⁺.

Paso 5: El producto anterior obtenido 3 - ((2,4-difluorofenil) fluorometil) azetidina se disolvió en 2 ml de THF. Se añadió (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (36,8 mg, 0,133 mmol). Se añadieron 0,2 ml de TEA a la solución. Se dejó remover a 65°C por 16 hrs. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante Prep-TLC (PE / EA = 2/1) para dar 40 mg (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo) (3 - ((2,4-

difluorofenil) fluorometil) azetidin-1-il) metanona en forma de aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 73,7%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,58 (m 1 H), 6,83-6,94 (m, 2 H), 6,73-6,77 (m, 3 H), 6,65-6,70 (m, 1 H), 5,91-6,05 (m, 1H), 5,26 (dd, 1H, $J = 12.0, 6.4$ Hz), 4.09-4.41 (m, 3H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.28-3.37 (m 1H)), 2,66 (ddd, 1 H, $J = 18,4, 6,4, 1,6$ Hz). CL-EM (m / z): 410,40 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 135: (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((2,4-difluorofenil) difluorometil) azetidin-1-il) metanona



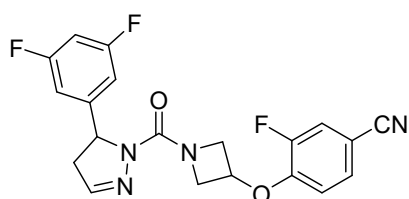
Paso 1: Se disolvió 3- (2,4-difluorobenzoil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (205 mg, 0,688 mmol) en 4 ml de DCM seco. Se añadió lentamente trifluoruro de bis (2-metoxietil) aminosulfuro (1,272 ml, 6,89 mmol) a la solución a temperatura ambiente. Se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 d. El disolvente se vertió en hielo y se extrajo con DCM (15 ml X 3). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con una solución sat. NaHCO_3 . El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante Prep-TLC (PE / EA = 2/1) para dar 122 mg de terc-butil 3 - ((2,4-difluorofenil) difluorometil) azetidina-1-carboxilato como un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 61,6%. CL-EM (m / z): 320,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Paso 2: Se disolvió 3 - ((2,4-difluorofenil) difluorometil) azetidina-1-carboxilato (60 mg, 0,188 mmol) en 2 ml de DCM seco. Se añadieron 5 ml de solución de TFA / DCM (3/1) a la solución a 0°C. Déjelo revolver a temperatura ambiente. durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a

sequedad para dar 3 - ((2,4-difluorofenil) difluorometil) azetidina en forma de aceite marrón y se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: cuantitativo. CL-EM (m / z): 221,30 [M + H]⁺.

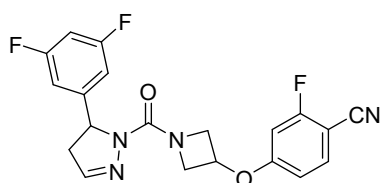
Paso 3: El producto anterior obtenido 3 - ((2,4-difluorofenil) difluorometil) azetidina se disolvió en 3 ml de THF. Se añadió (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (51,9 mg, 0,187 mmol). Se añadieron 0,4 ml de TEA a la solución. Déjalo remover a 65°C por 16 hrs. El disolvente se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante Prep-TLC (PE / EA = 2/1) para dar 40 mg de (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo). (3 - ((2,4-difluorofenil) difluorometil) azetidina-1-il) metanona en forma de aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 50,1%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,67 (m, 1 H), 6,88-6,99 (m, 2 H), 6,62-6,77 (m, 3 H), 6,65-6,71 (m, 1 H), 5,27 (dd, 1 H, J = 12,0, 6,4 Hz), 4,35-4,39 (m, 1 H), 4,19-4,32 (m, 3 H), 3,47-3,60 (m, 1 H), 3,34 (ddd, 1 H, J = 18,4, 12,4, 1,6 Hz), 2,68 (ddd, 1 H, J = 18,4, 6,4, 1,6 Hz). CL-EM (m / z): 428,35 [M + H]⁺.

Compuesto 136: 4 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidina-3-il) oxi) -3-fluorobenzonitrilo



El compuesto del título 136 se preparó con un rendimiento del 74,7% a partir de ácido 4- (azetidina-3-iloxi) -3-fluorobenzonitrilo trifluoroacético, (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1- il) (1H-imidazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 60. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,39 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 6,81 - 6,62 (m, 5 H), 5,25 (dd, J = 12,2, 6,4 Hz, 1 H), 5,05 - 4,96 (m, 1 H), 4,55 (dd, J = 17,1, 10,8 Hz, 2 H), 4,40-4,20 (m, 2H), 3,34 (ddd, J = 18,6, 12,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,77-2,63 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 301,4 (M + H⁺)

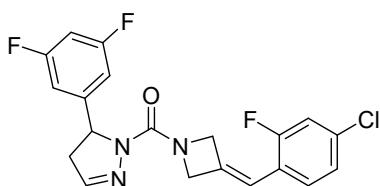
Compuesto 137: 4 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidina-3-il) oxi) -2-fluorobenzonitrilo



El compuesto del título 137 se preparó con un rendimiento del 74,7% a partir de ácido 4- (azetidina-3-iloxi) -2-fluorobenzonitrilo trifluoroacético, (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1- il) (1H-imidazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el

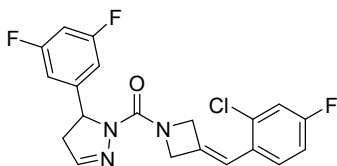
compuesto 60. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55-7,50 (m, 1H), 6,78 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,74 - 6,52 (m, 5H), 5,25 (dd, $J = 12,2, 6,4$ Hz, 1H), 4,93 (tt, $J = 6,4, 4,0$ Hz, 1H), 4,63 - 4,45 (m, 2H), 4,28 - 4,12 (m, 2 H), 3,34 (ddd, $J = 18,6, 12,2, 1,7$ Hz, 1 H), 2,69 (ddd, $J = 18,6, 6,4, 1,7$ Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 301,4 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Compuesto 138: (3- (4-cloro-2-fluorobenciliden) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



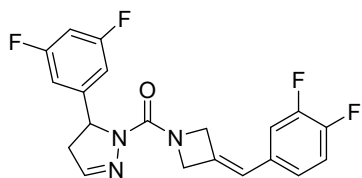
El compuesto del título 138 se preparó con un rendimiento del 36,3% en forma de clorhidrato de 3- (4-cloro-2-fluorobenciliden) azetidina, 5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno según el procedimiento delineado para el compuesto 37. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 - 7,06 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,83 - 6,74 (m, 3H), 6,72-6,66 (m, 1H), 6,40 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 5,31 (dd, $J = 12,0, 6,4$ Hz, 1 H), 4,99 (dd, $J = 30,6, 15,4$ Hz, 2 H), 4,85 (dd, $J = 28,0, 14,4$ Hz, 2 H), 3,37 (ddd, $J = 18,4, 12,0, 1,6$ Hz, 1 H), 2,72 (ddd, $J = 18,4, 6,4, 1,6$ Hz, 1 H). CL-EM (m / z): 406,29 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Compuesto 139: (3- (2-cloro-4-fluorobenciliden) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



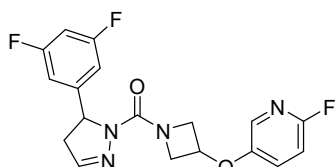
El compuesto del título 139 se preparó con un rendimiento del 36,3% en forma de clorhidrato de 3- (2-cloro-4 fluorobenciliden) azetidina, 5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 37. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,18-7,04 (m, 2H), 6,97 (td, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,84 - 6,73 (m, 3H), 6,73-6,66 (m, 1H), 6,60 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,31 (dd, $J = 12,0, 6,4$ Hz, 1H), 5,08 - 4,77 (m, 4H), 3,37 (ddd, $J = 18,4, 12,0, 1,6$ Hz, 1 H), 2,72 (ddd, $J = 18,4, 6,4, 1,6$ Hz, 1 H). CL-EM (m / z): 406,33 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Compuesto 140: (3- (3,4-difluorobenciliden) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



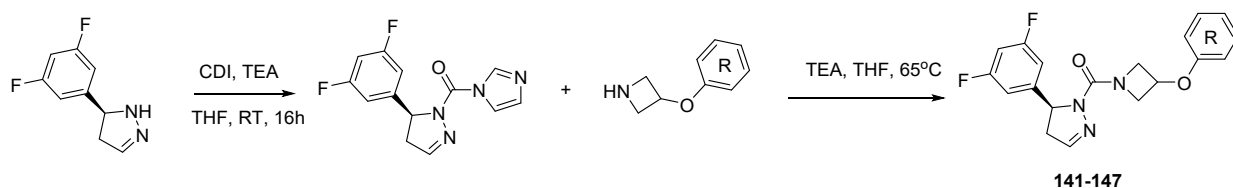
El compuesto del título 140 se preparó con un rendimiento del 36,3% en forma de clorhidrato de 3- (3,4-difluorobenciliden) azetidina, 5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol y trifosgeno de acuerdo con el procedimiento descrito para compuesto 37. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17-7,07 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,87-6,81 (m, 2H), 6,81 - 6,66 (m, 3H), 6,19 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 5,31 (dd, $J = 12,0, 6,4$ Hz, 1 H), 5,03 (dd, $J = 30,0, 14,8$ Hz, 2 H), 4,83 (dd, $J = 28,0, 14,4$ Hz, 2 H), 3,38 (ddd, $J = 18,4, 12,0, 1,6$ Hz, 1 H), 2,72 (ddd, $J = 18,5, 6,5, 1,7$ Hz, 1 H). CL-EM (m / z): 390,29 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 141: (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((6-fluoropiridin-3-il) oxi) azetidín-1-il) metanona

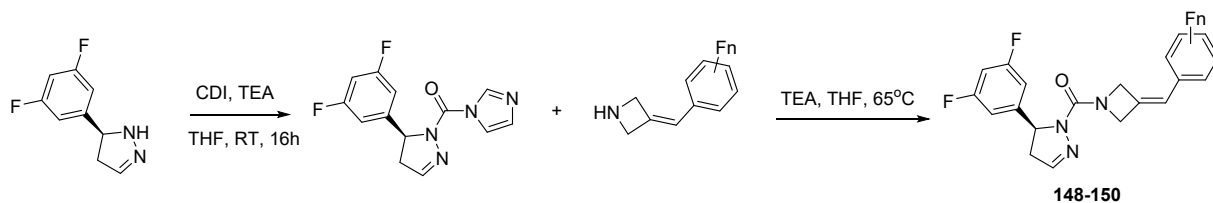


El compuesto del título 141 se preparó con un rendimiento del 34,7% a partir de ácido 5- (azetidín-3-iloxi) -2-fluoropiridina trifluoroacético, (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona según el procedimiento descrito para el compuesto 60. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 2H), 6,86 (brs, 1H), 6,78-6,62 (m, 3H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,98-4,86 (m, 1H), 4,64-4,45 (m, 2H), 4,30-4,12 (m, 2H), 3,41- 3,26 (m, 1 H), 2,75-2,60 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 377,4 (M + H $^+$)

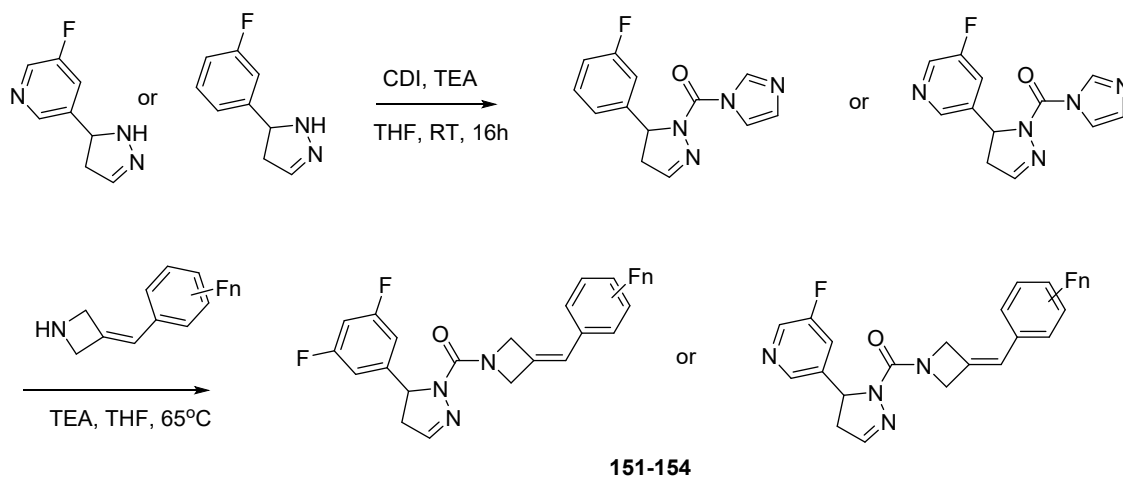
Compuesto 142-147: preparación de 142-47 según la siguiente ruta:



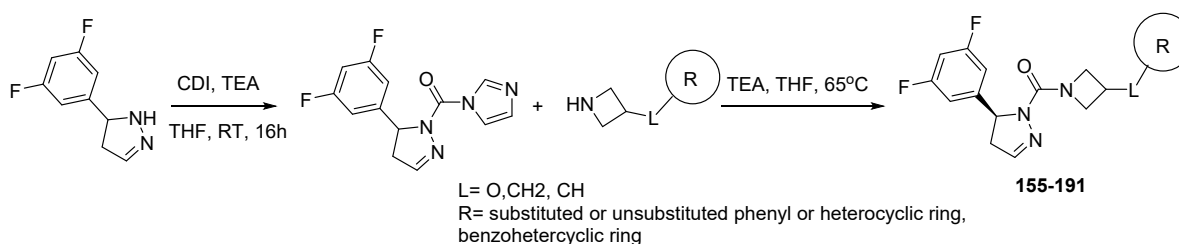
Compuesto 148-150: preparación de 148-150 según la siguiente ruta:



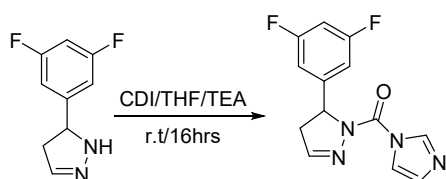
Compuesto 151-154: preparación de 151-154 según la siguiente ruta:



Compuesto 155-191: preparación de 155-191 de acuerdo con la siguiente ruta:

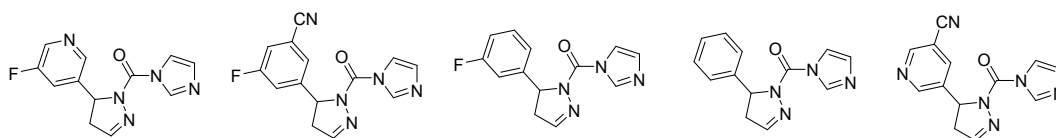


Preparación del intermedio 1: (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona

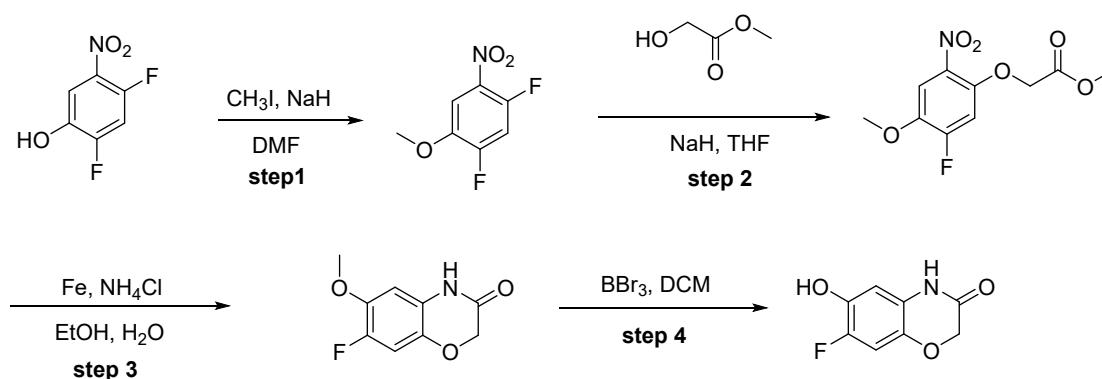


Se disolvió CDI (44,5 g, 274,7 mmol) en 450 ml de THF y se añadió TEA (38,00 g, 375,00 mmol). Se disolvió el compuesto A2 (45,50 g, 249,75 mmol) en 460 ml de THF y se añadió a la mezcla. Déjelo revolver a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (PE / EA = 3/1 ~ 1/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (40,7 g, 59%). CLEM (m / z): 277, [M + H]⁺. H-NMR

Los siguientes intermedios usados para la preparación de los compuestos de ejemplo del título se sintetizaron usando métodos análogos a los descritos anteriormente.



Los intermedios anteriores se aislaron como racematos. Separación por HPLC quiral para producir dos enantiómeros simples. La configuración absoluta del enantiómero activo se asignó como (S) en cada caso, basándose en la asignación de XXX como se describe en el ejemplo, y el enantiómero de configuración S se llevó a cabo en ejemplos seleccionados, como se indica por la estructura.



Paso 1: Se añadió 2,4-difluoro-5-nitrofenol (10 g) en DMF, 150 ml de NaH (4,57 g, 60% en aceite) a 0°C bajo protección de nitrógeno, 30 min después se añadió CH₃I (12,17 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A la solución se le añadió H₂O y se extrajo mediante EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Purificación mediante cromatografía en columna para proporcionar 10 g de 1,5-difluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno en forma de un sólido amarillo. CL-EM (m / z) 199,2 (M + H⁺)

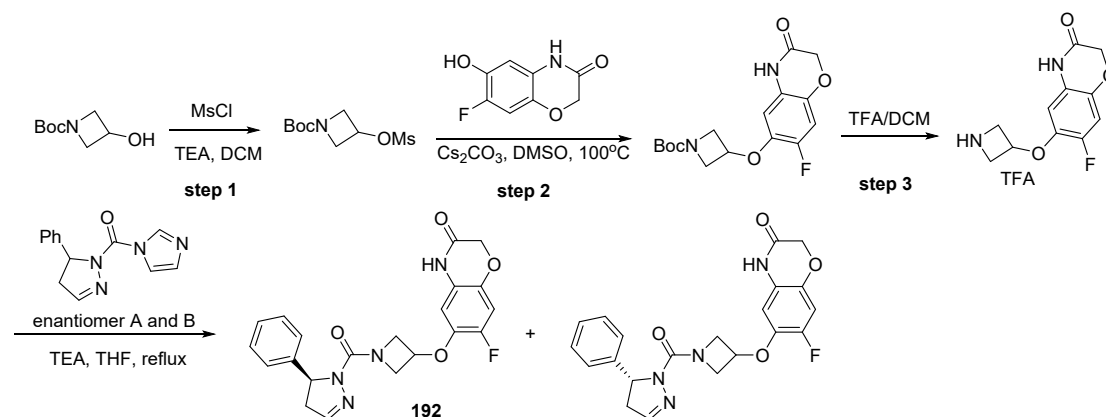
Step2: Se disolvieron 3,44 g de 2-hidroxiacetato de metilo en 150 ml de THF, se añadió NaH (1,8 g, 60% en aceite) a 0°C bajo protección de nitrógeno, 30 min más tarde, se añadieron 6,56 g de 1,5-difluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno. La mezcla se agitó durante 3 ha temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió EA y H₂O. Después de la separación, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 8 g de 2- (5-fluoro-4-metoxi-2-nitrofenoxi) acetato de metilo bruto y se usaron para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 260,2 (M + H⁺)

Paso 3: Se añadieron Fe (11,63 g), NH₄Cl (9,3 g) a una suspensión de 2- (5-fluoro-4-metoxi-2-nitrofenoxi) acetato de metilo (8 g) en C₂H₅OH y H₂O (v / v = 10: 1, 110 ml) a ta. La mezcla se agitó a 70 ° C durante 2 h. El precipitado resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío y

se añadió DCM. La mezcla se filtró una vez más y se concentró al vacío. Purificación por cromatografía en columna para proporcionar 2,8 g de 7-fluoro-6-metoxi-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona en forma de un sólido marrón (pureza 80%, UPLC). CL-EM (m / z) 198,2 (M + H +)

Paso 4: Se disolvieron 2,8 g de 7-fluoro-6-metoxi-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona en 60 ml de DCM, se añadió lentamente BBr₃ (20 ml) a -78°C bajo protección de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 12 h. La solución resultante se inactivó con H₂O y se extrajo con EA. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna para proporcionar 0,29 g de 7-fluoro-6-hidroxi-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona en forma de un sólido amarillo. CL-EM (m / z) 184,2 (M + H +).

Compuesto 192: (S) -7-fluoro-6 - ((1- (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-il) oxi) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona



Paso 1: Se disolvió 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (15 g, 86,6 mmol) en 150 ml de DCM seco, se añadió TEA (26,2 g, 259,8 mmol). Se añadió lentamente MsCl (1,2 g, 103,92 mmol) a la solución anterior a 0°C. La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se cristalizó con EtOH / petróleo para producir 3 - ((metilsulfonil) oxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (13 g, 59,8%). CLEM (m / z) 252,3 (M + H +).

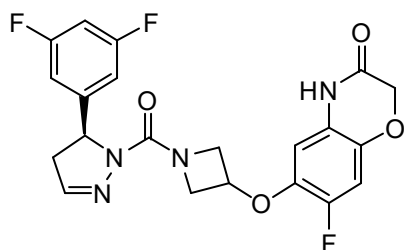
Paso 2: A una solución de 3 - ((metilsulfonil) oxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (26,5 g, 144,7 mm), 7-fluoro-6-hidroxi-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 se le añadió (4H) -ona (40 g, 159,17 mmol) en DMSO (270 ml) Cs₂CO₃ (94,3 g, 289,4 mmol) a ta, luego se dejó que la temperatura subiera a 100 °C y se agitara durante otras 3 h. Una vez completada, la reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con H₂O (700 ml), salmuera (250 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto bruto. A continuación, el producto bruto se purificó mediante la adición de EA / PE = 1: 3 (300 ml) para producir terc-butyl 3 - ((7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-

benzo [b] [1, 4] oxazin-6-il) oxi) azetidina-1-carboxilato (35,1 g, 71,8%). EM (m / z) 338,4 (M + H⁺).

Paso 3: terc-butil 3 - ((7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il) oxi) azetidina-1-carboxilato (100 mg, 0,3 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió TFA (350 mg, 10 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla se concentró para dar 6- (azetidina-3-iloxi) -7-fluoro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona como sal de TFA, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 238,4 (M + H⁺).

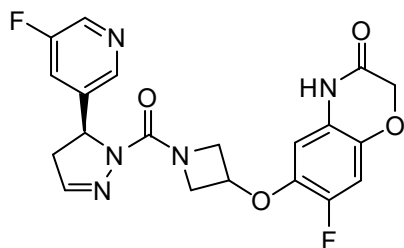
Paso 4: la mitad de la sal cruda de ácido 6- (azetidina-3-iloxi) -7-fluoro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona trifluoroacético anterior y (S) - (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (65 mg, enantiómero B) TEA (0,2 ml) fue disuelta en THF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación por pre-HPLC para dar el compuesto del título 192 (36 mg) como un sólido blanco con potente actividad basada en el ensayo de actividad celular. CL-EM (m / z) 411,2 (M + H⁺). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,30 (s, 1 H), 7,30 - 7,24 (m, 2 H), 7,23 - 7,17 (m, 3 H), 6,81 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 6,20 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,48 (dd, J = 12,1, 5,9 Hz, 1 H), 4,77 - 4,69 (m, 1 H), 4,54 - 4,46 (m, 3 H), 4,46 - 4,39 (m, 1 H), 4,38 - 4,31 (m, 1 H), 4,14 - 4,06 (m, 1 H), 3,38 (ddd, J = 18,5, 12,1, 1,7 Hz, 1 H), 2,72 (ddd, J = 18,5, 5,9, 1,8 Hz, 1 H), mientras que otra parte de la sal de ácido trifluoroacético 6- (azetidina-3-iloxi) -7-fluoro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona se hizo reaccionar con (R) - (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona para dar (R) -7-fluoro-6 - ((1- (5-fenil-4,5 -dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidina-3-il) oxi) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona con actividad débil según el ensayo de actividad celular.

Compuesto 193 ; (S) -6 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidina-3-il) oxi) -7-fluoro -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona



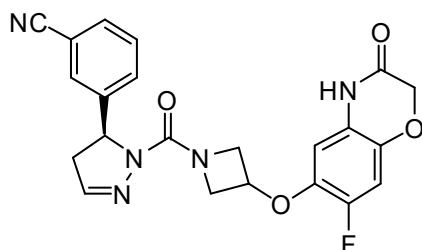
El compuesto del título 193 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 192. CL-EM (m / z): 447,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,93 (s, 1 H), 6,83 - 6,80 (m, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,77 - 6,73 (m, 2 H), 6,66 (tt, J = 9,0, 2,4 Hz, 1 H), 6,22 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,46 (dd, J = 12,1, 6,1 Hz, 1 H), 4,88 - 4,79 (m, 1 H), 4,60 - 4,45 (m, 4 H), 4,43 - 4,34 (m, 1 H), 4,19 - 4,08 (m, 1 H), 3,44 - 3,33 (m, 1 H), 2,75 - 2,64 (m, 1 H).

Compuesto 194: (S) -7-fluoro-6 - ((1- (5- (5-fluoropiridin-3-il) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidina-3-ilo) oxi) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona



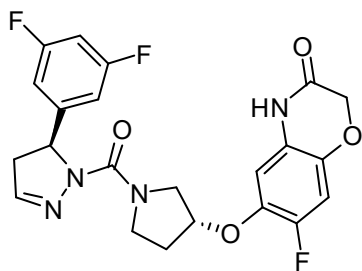
El compuesto del título 194 se sintetizó de una manera análoga a la preparación del compuesto 1. LC-MS (m/z): 430,2 $[M + H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,43 - 8,36 (m, 2 H), 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,87 - 6,84 (m, 1 H), 6,78 (dd, $J = 11,2, 2,3$ Hz, 1H), 6,27 - 6,21 (m, 1H), 5,58 - 5,45 (m, 1H), 4,91 - 4,81 (m, 1H), 4,57 - 4,54 (m, 2H), 4,53 - 4,44 (m, 2H), 4,39 - 4,28 (m, 1 H), 4,23 - 4,10 (m, 1 H), 3,50 - 3,40 (m, 1 H), 2,75 (dd, $J = 18,5, 6,4$ Hz, 1 H).

Compuesto 195: (S) -3- (1- (3 - ((7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il) oxi) azetidina-1-carbonil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il) benzonitrilo



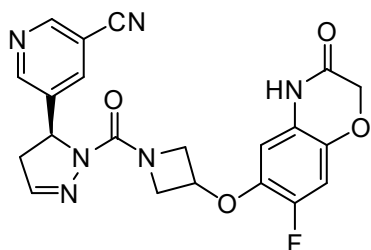
El compuesto del título 195 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 192. LC-MS (m/z): 436,2 $[M + H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 9,11 (s, 1 H), 7,54 - 7,39 (m, 4 H), 6,83 (t, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 6,76 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 6,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,47 (dd, $J = 12,2, 6,3$ Hz, 1H), 4,87 - 4,80 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,53 - 4,45 (m, 2H), 4,39 - 4,30 (m, 1 H), 4,21 - 4,11 (m, 1 H), 3,41 (ddd, $J = 18,6, 12,2, 1,7$ Hz, 1 H), 2,69 (ddd, $J = 18,6, 6,3, 1,8$ Hz, 1 H).

Compuesto 196: 7 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) -6-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2 (1H) -ona



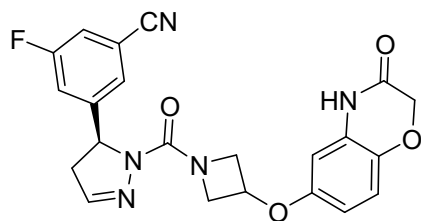
El compuesto del título 196 se sintetizó de una manera análoga a la preparación del compuesto 192. CL-MS (m/z): 461,2 $[M + H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 6,83 - 6,73 (m, 4H), 6,72 - 6,65 (m, 1H), 6,42 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,33 (dd, $J = 12,0, 7,7$ Hz, 1 H), 4,84 - 4,78 (m, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,07 - 4,00 (m, 1 H), 3,99 - 3,90 (m, 1 H), 3,77 - 3,67 (m, 2 H), 3,36 - 3,26 (m, 1 H), 2,71 - 2,62 (m, 1 H), 2,25 - 2,15 (m, 1 H), 2,14 - 2,04 (m, 1 H).

Compuesto 197: (S) -5- (1- (3 - ((7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il) oxi) azetidina-1-carbonil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il) nicotinonitrilo



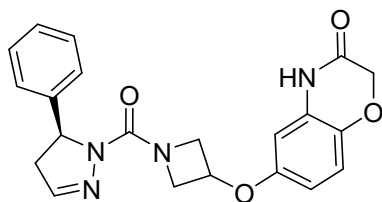
El compuesto del título 197 se sintetizó de una manera análoga a la preparación del compuesto 192. LC-MS (m/z): 437,2 $[M + H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,96 - 8,82 (ancho, 1 H), 8,80 - 8,71 (m, 2 H), 7,84 (t, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 6,91 - 6,84 (m, 1 H) 6,77 (d, $J = 11,1$ Hz, 1 H), 6,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 5,65 - 5,54 (m, 1 H), 4,88 - 4,81 (m, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 4,52 - 4,43 (m, 2H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 1H), 3,48 (ddd, $J = 18.7, 12.2, 1.7$ Hz, 1H), 2,73 (ddd, $J = 18.6, 6,7, 1,7$ Hz, 1 H).

Compuesto 198: (S) -3-fluoro-5- (1- (3 - ((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il) oxi) azetidina-1-carbonil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il) benzonitrilo



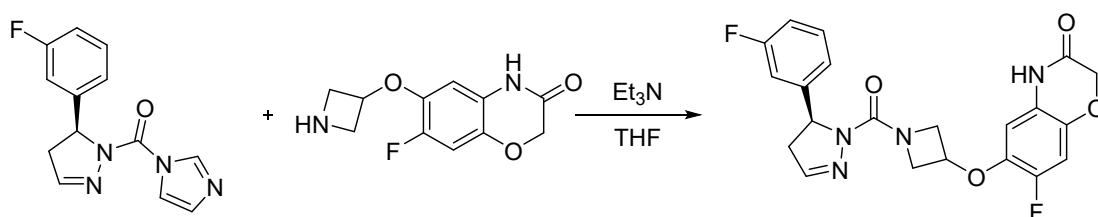
El compuesto del título 198 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 192. Rendimiento 92,9% ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,86 (s, 1H), 7,33 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,81 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,34 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,47 - 5,37 (m, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,64-4,40 (m, 4 H) 4,32 - 4,04 (m, 2H), 3,46-3,35 (m 1H), 2,73-2,63 (m, 1). CL-EM (m/z) 436,2 ($M + H^+$)

Compuesto 199: (S) -6 - ((1- (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) - 2H-benzo [b] [1, 4] oxazin-3 (4H) -ona



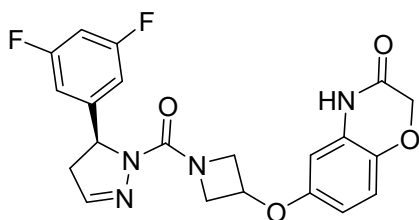
El compuesto del título 199 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 192. Rendimiento 90,9% ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,82 (s, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 3 H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,78 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,32 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 6,23 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 5,39 (dd, J = 12,0, 6,2 Hz, 1 H), 4,82-4,74 (m, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 4,51 - 4,41 (m, 2 H), 4,26-4,04 (m, 2H), 3,42-3,30 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H). CL-EM (m / z) 393,2 (M + H⁺)

Compuesto 200: (S) -7-fluoro-6 - ((1- (5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -2H -benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona



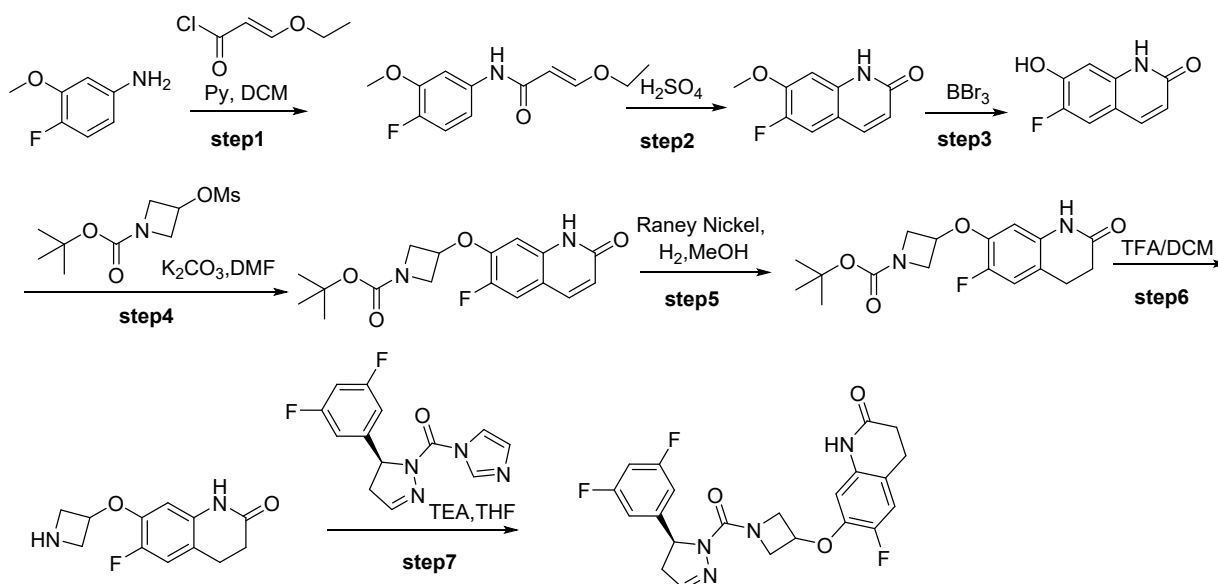
Se añadió (S) - (5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (64 mg, 0,25 mmol) a una solución de Et₃N (303 mg, 3,0 mmol) en MeOH y 6- (azetidin-3-iloxi) -7-fluoro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona (71 mg, 0,25 mmol) se añadió en porciones, y toda la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo a 25°C durante la noche. Después, el disolvente orgánico se concentró y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE / EA = 2/1), para dar 30 mg de (S) -7-fluoro-6 - ((1- (5- (3-fluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona con un rendimiento del 28% (30 mg) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,04 (s, 1 H), 7,26 - 7,21 (m, 1 H), 7,03 - 6,98 (m, 1 H), 6,94 - 6,87 (m, 2 H), 6,81 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 6,20 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,49 (dd, J = 12,1, 6,0 Hz, 1 H), 4,82 - 4,75 (m, 1H), 4,59 - 4,50 (m, 3H), 4,48 - 4,33 (m, 2H), 4,10 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,39 (ddd, J = 18,5, 12,2, 1,7 Hz, 1H), 2,70 (ddd, J = 18,5, 6,1, 1,8 Hz, 1 H). CL-EM (IEN, m / z): M + H]⁺ = 429,2.

Compuesto 201: (S) -6 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona.



El compuesto del título 201 se sintetizó de una manera análoga a la preparación del compuesto 192. Rendimiento 41,0%. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,50 (sa, 1 H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,81 - 6,71 (m, 3 H), 6,70 - 6,60 (m, 1 H), 6,34 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 12,0, 6,4 Hz, 1H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,53-4,45 (m, 2H), 4,31-4,21 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 1H), 3,42-3,30 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H). CL-EM (m/z) 429,2 ($M + H^+$).

Compuesto 202: (S) -7 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -6-fluoro -3,4-dihidroquinolin-2 (1H) ona



Paso 1: Se disolvió 4-fluoro-3-metoxianilina (3 g, 21,26 mmol) en seco DCM (80 ml), se añadió a la mezcla piridina (2,02 g, 25,51 mmol), (E) -3-etoxi-N- (4-fluoro-3- metoxifenil) acrilamida (3,43 g, 25,506 mmol) en 5 ml de DCM a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (PE / EA = 3/2) para dar (E) -N- (4-fluoro-3-metoxifenil) -3-metoxiacrilamida como un sólido naranja (5,1 g, 99%). CL-EM (IEN) m/z = 240,2 [$M + H^+$]

Paso 2: Se añadió (E) -N- (4-fluoro-3-metoxifenil) -3-metoxiacrilamida (5,1 g, 21,32 mmol) a 57 ml de con. H_2SO_4 a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente al hielo con fuerte agitación y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua, se evaporó hasta sequedad para dar 6-fluoro-7-metoxiquinolin-2 (1H) -ona como un sólido rosa pálido (3,21 g, 77,6%). RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 11,68 (s, 1 H), 7,78

(d, 1 H, J = 9,6 Hz), 7,54 (d, 1 H, J = 11,6 Hz), 6,96 (d, 1 H, J = 7,6 Hz)), 6,38 (d, 1 H, J = 9,6 Hz), 3,88 (s, 3 H). CL-EM (IEN) m / z = 194,2 [M + H ⁺]

Paso 3: Se suspendió 6-fluoro-7-metoxiquinolin-2 (1H) -ona (3,41 g, 17,57 mmol) en DCM (100 ml) y se añadió BBr₃ (1 M en DCM, 30 ml) a la mezcla a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se inactivó mediante la adición de MeOH y agua, el sólido resultante se filtró y se lavó con agua, se evaporó hasta sequedad para dar 6-fluoro-7-hidroiquinolin-2 (1H) -ona como sólido de color rosa pálido (3,06 g, 97%) como un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 11,59 (s, 1 H), 10,67 (sa, 1 H), 7,72 (d, 1 H, J = 9,6 Hz), 7,45 (d, 1 H, J = 11,6 Hz), 6,88 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,30 (d, 1 H, J = 9,6 Hz). CL-EM (IEN) m / z = 180,2 [M + H ⁺].

Paso 4: Una mezcla de 6-fluoro-7-hidroiquinolin-2 (1H) -ona (300 mg, 1,676 mmol), 3 - ((metilsulfonil) oxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (420 mg, 1,676 mmol) y K₂CO₃ (275 mg, 2,01 mmol) en DMF seca (5 ml) fue agitada a 120°C durante 60 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH / DCM = 1/20) para dar terc-butil 3 - ((6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il) oxi) azetidina. -1-carboxilato como un sólido amarillo (258 mg, 46%). CL-EM (IEN) m / z = 335,4 [M + H ⁺].

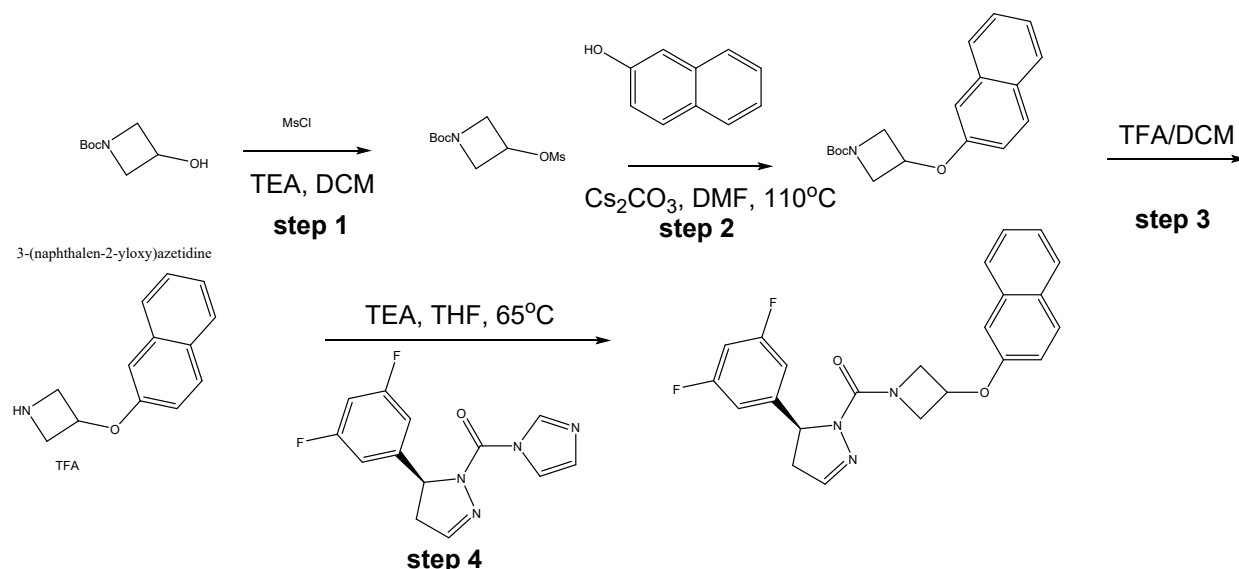
Paso 5: Se disolvió 3 - ((6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il) oxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg) en MeOH (20 ml), níquel Raney (50% en agua, 20 mg) y se añadió AcOH (2-3 gotas). La mezcla se agitó en H₂ a 1 atm durante 16 h. la mezcla se filtró y se evaporó hasta llegar a la sequedad para dar 3 - ((6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il) oxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, crudo) se utilizó para el siguiente paso sin purificación. CL-EM (IEN) m / z = 337,4 [M + H ⁺]

Paso 6: Se disolvió 3 - ((6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il) oxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, bruto) en DCM (5 ml), y se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se evaporó hasta sequedad para dar 7-(azetidin-3-iloxi) -6-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2 (1H) -ona (180 mg, en bruto), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación. CL-EM (IEN) m / z = 237,3 [M + H ⁺]

Paso 7: A una mezcla de (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (149 mg) y 7- (azetidin-3-iloxi) -6-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2 (1H) -ona (180 mg) en THF seco (5 ml) se le añadió TEA (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante pre-HPLC para dar el compuesto del título 202 (40 mg, 15% en tres pasos) como un sólido blanco. CL-EM (IEN) m / z = 445,2 [M + H ⁺] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 11,0 Hz, 1 H),

6,77-6,76 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 2H), 6.64 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 1H), 4.51 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.23 (dd, J = 75.9, 9.8 Hz, 3H), 3.35 (ddd, J = 18.5, 12.2, 1.5 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.67 (ddd, J = 18.6, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H).

Compuesto 203: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (naftalen-2-iloxi) azetidín-1-il) metanona



Paso 1: Se disolvió 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (15 g, 86,6 mmol) en 150 ml de DCM seco, se añadió TEA (26,2 g, 259,8 mmol). Se añadió lentamente MsCl (1,2 g, 103,92 mmol) a la solución anterior a 0°C. La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se cristalizó con EtOH / petróleo para producir 3 - ((metilsulfonil) oxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (13 g, 59,8%). CLEM (m / z) 252,3 (M + H⁺).

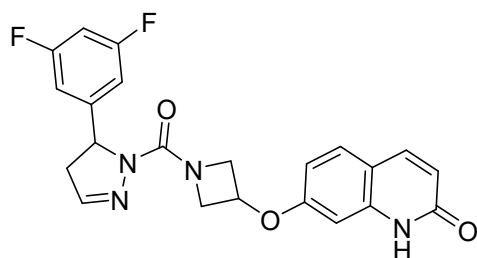
Paso 2: Se colocó una mezcla de terc-butil 3 - ((metilsulfonil) oxi) azetidina-1-carboxilato (1,0 g, 6,94 mmol), naftalen-2-ol (1 g, 6,94 mmol) Cs₂CO₃ (4,52 g, 13,88 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla se agitó a 110 ° C durante la noche, se añadió agua y se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con (EA / PE = 1: 5) para dar 3- (naftalen-2-iloxi) azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (880 mg, 48%) como un color amarillo. petróleo. CL-EM (m / z) 300,4 (M + H⁺).

Paso 3: Se disolvió 3- (naftalen-2-iloxi) azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1 mmol) en DCM (5 ml) y se añadió TFA (1,14 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla se concentró para dar el producto deseado: ácido 3- (naftalen-2-iloxi) azetidina

trifluoroacético como sal de TFA, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 200,3 (M + H⁺).

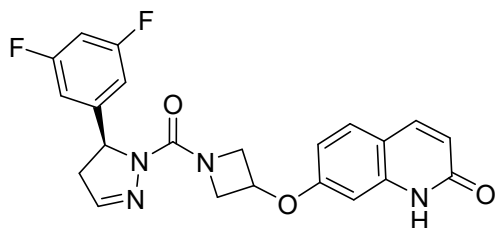
Paso 4: Ácido 3- (naftalen-2-iloxi) azetidina trifluoroacético (43 mg, 0,22 mmol) y (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (50 mg, 0,18 mmol) y TEA (55 mg, 0,54 mmol) fue disuelto en THF (5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación por Pre-TLC (EA / PE = 1: 1) para dar el compuesto del título 204 (71 mg, 97%) como un sólido amarillo. CL-EM (m / z) 408,4 (M + H⁺). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,47-7,43 (m, 1 H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.78-6.75 (m, 3H), 6.69 (tt, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.35 - 5.22 (m, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 2H), 4.39 - 4.21 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 18.6, 12.0 Hz, 1H), 2,69 (dd, J = 18,5, 6,2 Hz, 1 H).

Compuesto 204: 7 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-il) oxi) quinolin-2 (1H) -ona



El compuesto del título 204 se sintetizó de una manera análoga a la preparación del compuesto 203 rendimiento: 40,9%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,55 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,16-7,08 (m, 1 H) , 7.04 - 6.98 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1 H), 5,24 (dd, J = 12,0, 6,4 Hz, 1 H), 5,08 - 4,99 (m, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 3,44 - 3,34 (m, 1 H), 2,69-2,60 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 425,3 (M + H⁺).

Compuesto 205: (S) -7 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-il) oxi) quinolin-2 (1H) -uno

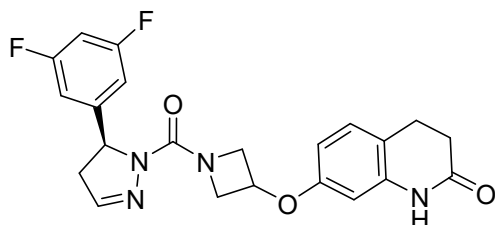


El compuesto del título 205 se sintetizó de una manera análoga a la preparación del compuesto 203 rendimiento: 56,9%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,71 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,81 - 6,71 (m, 4 H) , 6.70 - 6.58 (m, 3H), 5.36 (dd, J

= 12.2, 6.4 Hz, 1H), 5.08-4.98 (m, 1H), 4.69 -4.52 (m, 2H), 4.31 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.19 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 3.36 (m, 1 H), 2.72 - 2.61 (m, 1 H).

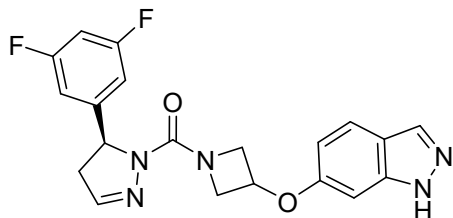
CL-EM (m / z) 425,3 (M + H⁺).

Compuesto 206: (S) -7 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -3,4 -dihidroquinolin-2 (1H) -one



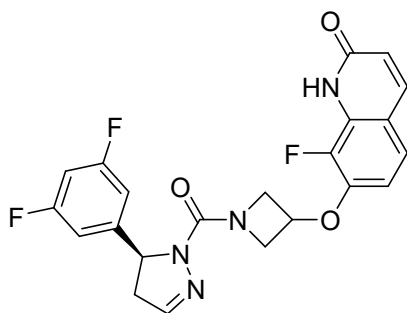
El compuesto del título 206 se sintetizó de una manera análoga a la preparación del compuesto 203. Rendimiento: 65,2%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,05 (s, 1 H), 7,06 - 7,02 (m, 1 H), 6,81 - 6,71 (m, 3 H), 6,71 - 6,63 (m, 1 H), 6,34 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 6,21 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,36 - 5,22 (m, 1 H), 4,94 - 4,81 (m, 1 H), 4,60-4,42 (m, 2 H), 4,24 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 4,14 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 2,89 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 2 H), 2,68 (m, 1 H), 2,61 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 2 H). CL-EM (m / z) 427,3 (M + H⁺).

Compuesto 207: (S) - (3 - ((1H-indazol-6-il) oxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1 -il) metanona



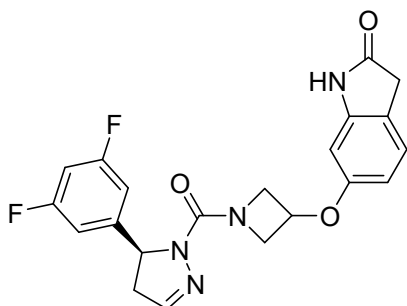
El compuesto del título 207 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 203. Rendimiento: 11,4% ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,99 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6.86 - 6.54 (m, 5H), 5.29 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 5.06 - 4.91 (m, 1H), 4.70 - 4.52 (m, 2H), 4.35 - 4.14 (m, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 1 H), 3.40-3.30 (m, 1 H), 2.73-2.64 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 398,2 (M + H⁺).

Compuesto 208: (S) -7 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -8-fluoroquinolina -2 (1H) -uno



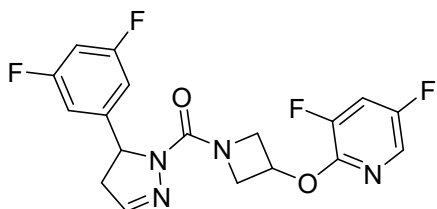
El compuesto del título 208 se preparó con un rendimiento del 36% a partir de (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-pirrol-1-il) metanona y 7- (azetidin-3-iloxi) -8-fluoroquinolin-2 (1H) -ona según el procedimiento descrito para el compuesto 203. CL-EM (m / z) 443,4 (M + H⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,68 (s, 1 H), 7,86 (dd, J = 9,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1 H), 7,14 - 7,06 (m, 1 H), 7,04 - 7,00 (m, 1 H), 6,95 - 6,87 (m, 2 H), 6,82 (dd, J = 8,8, 7,5 Hz, 1 H), 6,39 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 5,24 (dd, J = 12,1, 6,6 Hz, 1H), 5,18-5,13 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,10 - 3,91 (m, 2H), 3,39 (ddd, J = 18,7, 12,1, 1,7 Hz, 1 H), 2,65 (ddd, J = 18,7, 6,6, 1,7 Hz, 1 H).

Compuesto 209: (S) -6 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) indolin-2- uno



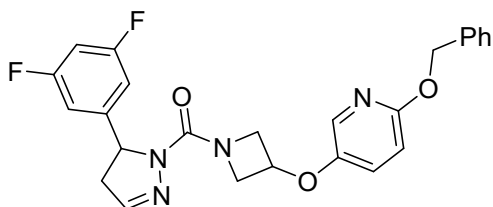
El compuesto del título 209 se preparó con un rendimiento del 90% a partir de (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-pirrol-1-il) metanona y 6- (azetidin-3-iloxi) indolin-2-ona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 203. CL-EM (m / z) 413,4 (M + H⁺). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,47 (brs, 1H), 7,10 - 7,06 (m, 1H), 6,77 - 6,71 (m, 2H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 6,35 - 6,30 (m, 2fH), 5,26 (dd, J = 12,3, 6,4 Hz, 1H), 4,92 - 4,85 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,26 - 4,12 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,33 (dd, J = 18,6, 12,3 Hz, 1 H), 2,67 (ddd, J = 18,5, 6,5, 1,6 Hz, 1 H).

Compuesto 210: (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((3,5-difluoropiridin-2-il) oxi) azetidin-1-ilo) metanona



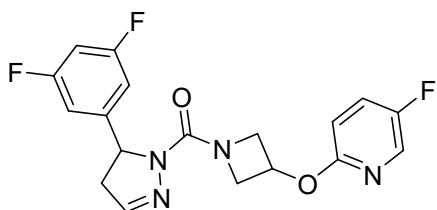
El compuesto del título 210 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 203. RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7,79 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,25 - 7,20 (m, 1 H), 6,78 - 6,74 (m, 3 H), 6,68 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 5,40-5,34 (m, 1 H), 5,28 (dd, J = 12,2, 6,5 Hz, 1 H), 4,61-4,53 (m, 2H), 4,32 - 4,14 (m, 2H), 3,34 (ddd, J = 18,6, 12,2, 1,7 Hz, 1H), 2,69 (ddd, J = 18,5, 6,5, 1,7 Hz, 1H).

Compuesto 211: (3 - ((6- (benciloxi) piridin-3-il) oxi) azetidín-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) - 4,5-dihidro-1H-pirazol-1- yl) metanona



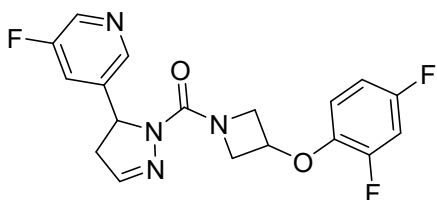
El compuesto del título 211 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 203. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,47 - 7,25 (m, 5H), 7,15 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1 H), 6,78 - 6,71 (m, 4 H), 6,67 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 5,25 (dd, J = 12,2, 6,5 Hz, 1 H), 4,90-4,85 (m, 1 H), 4,57 - 4,38 (m, 2 H), 4,28 - 4,11 (m, 2 H), 3,33 (ddd, J = 18,6, 12,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,68 (ddd, J = 18,6, 6,5, 1,7 Hz, 1 H).

Compuesto 212: (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((5-fluoropiridin-2-il) oxi) azetidín-1-il) metanona SN-038-91



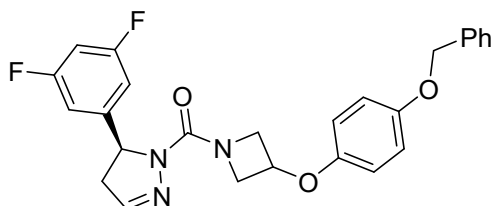
El compuesto del título 212 se sintetizó de una manera análoga a la preparación del compuesto 203. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,94 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 9,0, 7,5, 3,1 Hz, 1 H), 6,79 - 6,72 (m, 3 H), 6,68 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 5,33 - 5,24 (m, 2 H), 4,55 (dd, J = 21,6, 11,6 Hz, 2 H), 4,17 (ddd, J = 20,8, 10,6, 4,3 Hz, 2 H), 3,34 (ddd, J = 18,6, 12,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,68 (ddd, J = 18,5, 6,6, 1,7 Hz, 1 H).

Compuesto 213: (3- (2,4-difluorofenoxi) zetidín-1-il) (5- (5-fluoropiridin-3-il) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



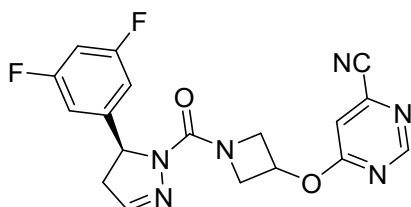
El compuesto del título 213 se preparó a partir de la sal del ácido trifluoroacético 3- (2,4-difluorofenoxi) azetidina y (5- (5-fluoropiridin-3-il) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H -imidazol-1-il) metanona según el producto descrito para el compuesto 203. CL-EM (m/z) 377,5 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,47 (brs, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93 - 6,83 (m, 2H), 6,78 (dddd, J = 9,3, 7,8, 3,0, 1,6 Hz, 1 H), 6,69 (td, J = 9,0, 5,2 Hz, 1 H), 5,40 (dd, J = 12,1, 6,2 Hz, 1 H), 4,99 - 4,87 (m, 2 H), 4,37 - 4,17 (m, 2 H), 3,45 (dd, J = 18,5, 12,0 Hz, 1 H), 2,77 (dd, J = 18,6, 6,4 Hz, 1 H).

Compuesto 214: (S) - (3- (4- (benciloxi) fenoxi) zetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



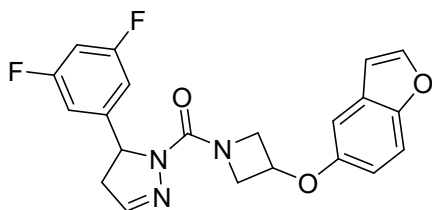
El compuesto del título 214 se sintetizó de una manera análoga a la preparación del compuesto 203. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,43 - 7,27 (m, 5H), 6,92 - 6,86 (m, 2H), 6,78 - 6,63 (m, 6H), 5,26 (dd, J = 12,6, 6,9 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,56 - 4,40 (m, 2H), 4,26 - 4,10 (m, 2H), 3,32 (dd, J = 18,6, 12,1 Hz, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 1H).

Compuesto 215: (S) -6 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) zetidin-3-il) oxi) pirimidina-4- carbonitrilo



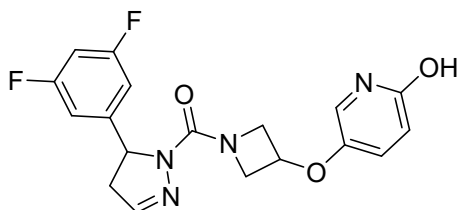
El compuesto del título 215 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 203. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,83 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 6,79 (s, 1H), 6,77 - 6,73 (m, 2H), 6,70 (tt, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 5,49-5,44 (m, 1H), 5,27 (dd, J = 12,2, 6,5 Hz, 1 H), 4,63-4,55 (m, 2 H), 4,29 - 4,13 (m, 2 H), 3,36 (dd, J = 18,7, 11,9 Hz, 1 H), 2,70 (dd, J = 18,6, 6,1 Hz, 1 H) .

Compuesto 216: (3- (benzofuran-5-iloxi) zetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



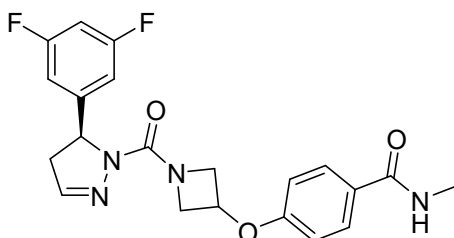
El compuesto del título 216 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 203. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,85 - 6,73 (m, 5 H), 6,71 - 6,65 (m, 2 H), 5,28 (dd, J = 12,1, 6,4 Hz, 1 H), 4,98 - 4,95 (m, 1 H), 4,64 - 4,48 (m, 2 H), 4,26 (dd, J = 31,3, 9,6 Hz, 2 H), 3,34 (dd, J = 18,6, 12,0 Hz, 1 H), 2,69 (dd, J = 18,5, 6,2 Hz, 1 H).

Compuesto 217: (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((6-hidroxipiridin-3-il) oxi) zetidin-1-il) metanona



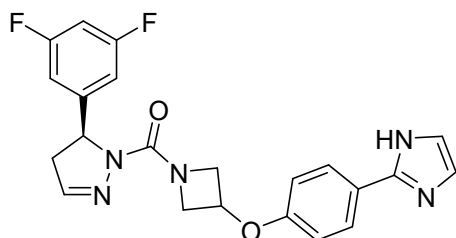
El compuesto del título 217 se preparó a partir de la sal del ácido trifluoroacético 5- (zetidin-3-iloxi) zetidin-2-ol y (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona según el producto descrito para el compuesto 203. CL-EM (m/z) 375,5 ($M + H^+$) RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,32 - 7,28 (m, 1 H), 6,78 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,76-6,74 (m, 3H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 6.60 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 2 H), 4,22 - 4,18 (m, 2 H), 3,35 (ddd, J = 18,6, 12,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,69 (ddd, J = 18,6, 6,5, 1,8 Hz, 1 H).

Compuesto 218: (S) -4 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -N-metilbenzamida



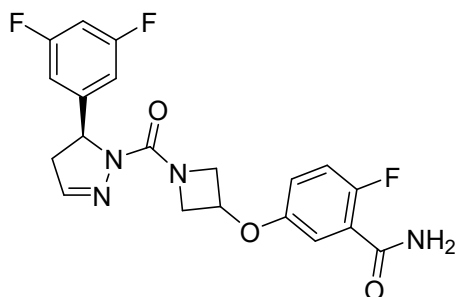
El compuesto del título 218 se sintetizó de una manera análoga a la preparación del compuesto 203. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,72 - 7,69 (m, 2H), 6,77 - 6,64 (m, 5H), 6,05 (s, 1H), 5,25 (dd, J = 12,0, 8,0 Hz, 1H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,57 - 4,53 (m, 2H), 4,25 - 4,15 (m, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,98 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,71-2,64 (m, 1H).

Compuesto 219: (S) - (3- (4- (1H-imidazol-2-il) fenoxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) - 4,5-dihidro-1H-pirazol -1-il) metanona



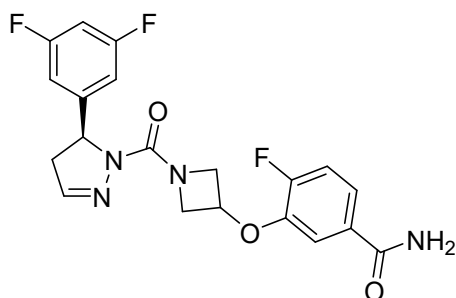
El compuesto del título 219 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 203. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,71 - 6,61 (m, 5H), 5,23 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,34 (dd, J = 20,0, 12,0 Hz, 1 H), 2,67 (dd, J = 16,0, 4,0 Hz, 1 H).

Compuesto 220: (S) -4 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -2-fluorobenzamida



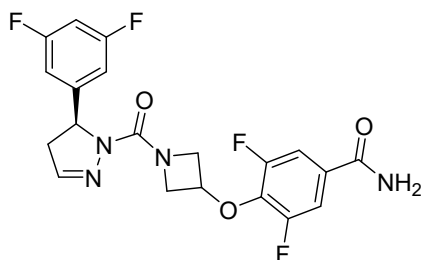
El compuesto del título 220 se sintetizó de una manera análoga a la preparación del compuesto 203. RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,39 - 7,36 (m, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 1H), 6,76 - 6,65 (m, 4H), 5,93 (s, 1H), 5,26 (dd, J = 12,0, 8,0, 1H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,56 (dd, J = 16,0, 8,0 Hz, 2H), 4,18 (dd, J = 24,0, 8,0 Hz, 2H), 3,33 (dd, J = 20,0, 12,0 Hz, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,08 (s, 2H). CL-EM (m / z) 419,4 (M + H +)

Compuesto 221: (S) -4 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -3-fluorobenzamida



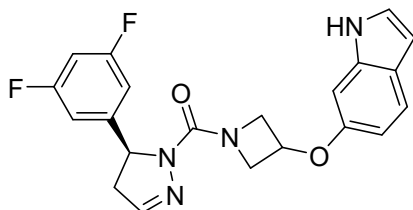
El compuesto del título 221 se sintetizó de una manera análoga a la preparación del compuesto 203. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2 H), 7,11 - 7,05 (m, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,91 - 6,86 (m, 2 H), 5,21 (dd, J = 12,0, 4,0 Hz, 1 H), 5,09 (s, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 3,40 - 3,34 (m, 1 H), 2,64-2,57 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 419,4 (M + H⁺)

Compuesto 222: (S) -4 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -3,5 -difluorobenzamida



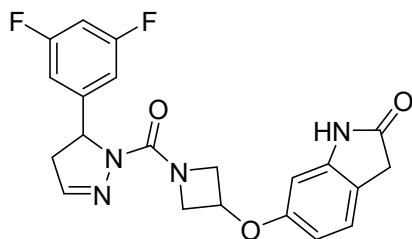
El compuesto del título 222 se sintetizó de una manera análoga a la preparación del compuesto 203. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,77 - 6,65 (m, 4H), 5,26 (dd, J = 12,0, 8,0 Hz, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 4,48-4,44 (m, 2 H), 4,37-4,26 (m, 2 H), 3,34 (dd, J = 16,0, 12,0 Hz, 1 H), 2,68 (dd, J = 20,0, 8,0 Hz, 1 H), 1,79 (s, 2 H).

Compuesto 223: (S) - (3 - ((1H-indol-6-il) oxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1 -il) metanona



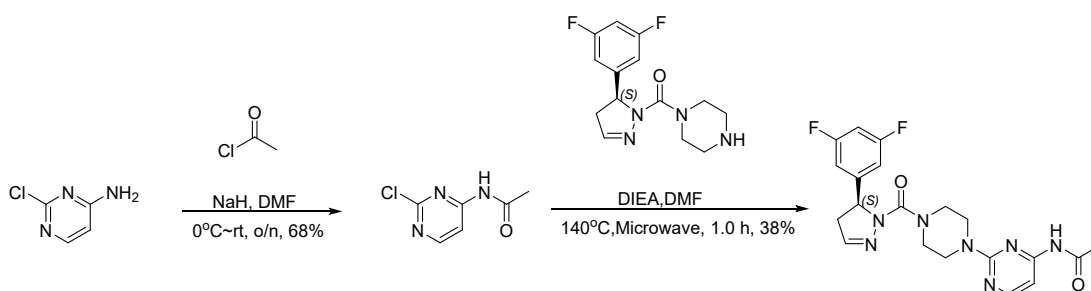
El compuesto del título 223 se sintetizó de una manera análoga a la preparación del compuesto 203. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,83 - 6,78 (m, 3 H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 12,0, 4,0 Hz, 1 H), 6,33 (dd, J = 3,2, 1,2 Hz, 1 H), 5,26 (dd, J = 12,0, 8,0 Hz, 1 H), 5,01-4,96 (m, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,14 (dd, J = 28,0, 12,0 Hz, 2 H), 3,44-3,36 (m, 1 H), 2,71-2,64 (m, 1 H).

Compuesto 224: 6 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) indolin-2-ona



El compuesto del título 224 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 203. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,28 (s, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,90 - 6,85 (m, 2 H), 6,33 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 5,20 (dd, J = 12,0, 8,0 Hz, 1 H), 4,93 (s, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,36-3,29 (m, 3 H), 2,64-2,57 (m, 1 H).

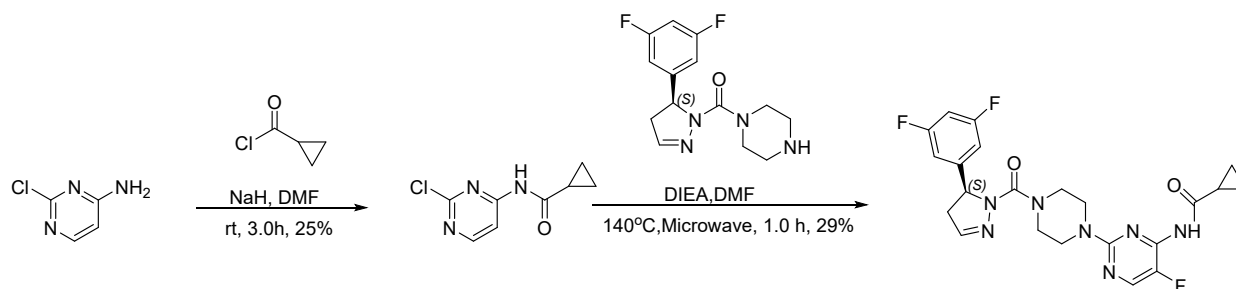
Compuesto 225: (S) -N- (2- (4- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) pirimidin-4- il) acetamida



Paso 1: Se disolvió 2-cloropirimidin-4-amina (3,0 g, 23,16 mmol) en 30 ml de DMF seca. Se añadió NaH (1,38 g, 34,80 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó durante 0,5 horas a 0°C. A esto se le añadió cloruro de acetilo (2,16 g, 27,69 mmol), la mezcla se agitó durante 1 hora más a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar N- (2-cloropirimidin-4-il) acetamida (2,7 g, 68%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 172,1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

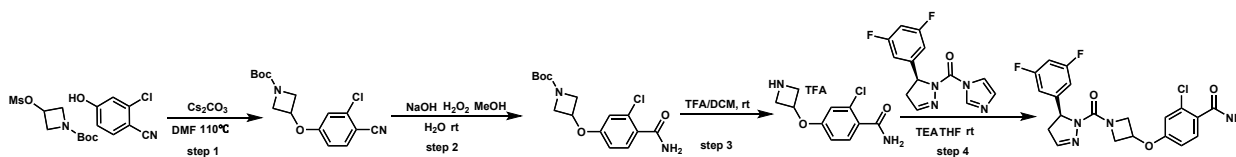
Paso 2: Se disolvió (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin-1-il) metanona (1,0 g, 3,39 mmol) en 15 ml de DMF seco. Se añadieron N- (2-cloropirimidin-4-il) acetamida (1,2 g, 6,97 mmol) y DIEA (870 mg, 6,74 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,0 hora a 140 grados C en microondas. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 225 (950 mg, 38%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 430,4 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ RMN ^1H (400 MHz, DMSO – d_6) δ 10,35 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,14 - 7,05 (m, 2 H), 7,01 - 6,94 (m, 2 H), 5,28 - 5,20 (m, 1 H), 3,79 - 3,45 (m, 8 H), 3,39 - 3,33 (m, 1 H), 2,67 - 2,58 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H).

Compuesto 226: (S) -N- (2- (4- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) -5-fluoropirimidina -4-il) ciclopropanocarboxamida



El compuesto del título 226 como un sólido blanco (62 mg, 29%) se preparó a partir de (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin- 1-il) metanona y N- (2-cloropirimidin-4-il) ciclopropanocarboxamida de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 225 (ES, m / s): 474,4 [M + H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.59 (brs, 1H), 8.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.99 - 6.96 (m, 2H), 5.24 (dd, J = 11.6, 10.0 Hz 1H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.65-3.57 (m, 4H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1 H), 0.87 - 0.77 (m, 4 H).

Compuesto 227: 2-cloro-4 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidina-3-il) oxi) benzamida



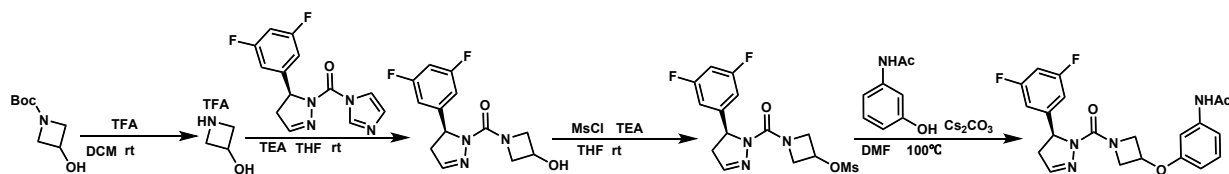
Paso 1: Síntesis de 3- (4-cloro-3-cianofenoxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo a una solución de 3 - ((metilsulfonil) oxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,80 mmol, 1,0 equivalentes) y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo (134 mg, 0,88 mmol, 1,1 equivalentes) en N, N-dimetilformamida anhidra (10 ml), se añadió carbonato de cesio (777,9 mg, 3,0 equivalentes) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 110°C y se agitó durante 4 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se suspendió en diclorometano, sat. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera respectivamente. Luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / AcOEt, 4/1) para dar terc-butil 3- (3-cloro-4-cianofenoxi) azetidina-1-carboxilato (190 mg, rendimiento 77,3%) como un sólido amarillo pálido. CL-EM (m / z) 254,4, 252,5 [M-tBu]⁺.

Paso 2: Síntesis de 3- (3-carbamoyl-4-clorofenoxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 3- (3-cloro-4-cianofenoxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (190 mg, 0,615 mmol, 1,0 equiv.) En metanol (6 ml) se trató con peróxido de hidrógeno acuoso al 30 por ciento (75 mL) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (3 ml), la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 40°C. se inactivó con NaHCO₃ (acuoso) saturado y los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se suspendió en diclorometano, se filtró y el filtrado se concentró y se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 327,5 [M + H]⁺

Paso 3: Síntesis de 5- (azetidin-3-iloxi) -2-clorobenzamida - 2,2,2-trifluoroacetaldehído. A una solución de 3- (3-carbamoyl-4-clorofenoxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en diclorometano, se añadió gota a gota trifluoroacético a 0°C. luego la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 227,6 [M + H]⁺.

Paso 4: Síntesis de (S) -2-cloro-5 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) benzamida (intermedio 4). A una solución de 4- (azetidin-3-iloxi) -2-clorobenzamida-2,2,2-trifluoroacetaldehído (1/1) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió gota a gota lentamente trietilamina a 0°C. posteriormente, (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (50 mg, 0,18 mmol, 1,0 equiv.) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a la misma temperatura. La reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (acuoso), se extrajo con diclorometano 3 veces. La capa orgánica se combinó y se lavó con agua, NaHCO₃ (ac.) Saturado y salmuera, respectivamente. Luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt / metanol, 20/1) para dar 28,6 mg de 2-cloro-4 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) benzamida 227 en forma de polvo blanco. rendimiento: 36,3%. RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,48 - 7,06 (m, 2H), 7,04 - 6,43 (m, 5H), 5,31 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,18 (s, 2 H), 3,31-3,42 (m, 1 H), 2,81-2,62 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 435,5, 437,4 [M + H]⁺. RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,48 - 7,06 (m, 2H), 7,04 - 6,43 (m, 5H), 5,31 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,18 (s, 2 H), 3,31-3,42 (m, 1 H), 2,81-2,62 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 435,3 [M + H]⁺.

Compuesto 228: N- (3 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-il) oxi) fenil) acetamida



Paso 1: Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetaldehído - azetidín-3-ol (1/1) (intermedio 1)

A una solución de 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (4,0 g, 23,09 mmol) en diclorometano, se añadió gota a gota trifluoroacético a 0°C. Luego la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 74,2 [M + H]⁺.

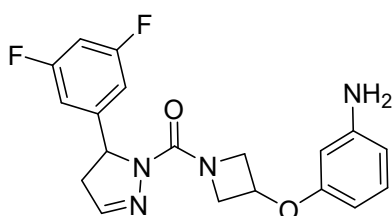
Paso 2: Síntesis de (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3-hidroxiazetidín-1-il) metanona. A una solución de 2,2,2-trifluoroacetaldehído-azetidín-3-ol (1/1) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió gota a gota lentamente trietilamina a 0°C. Posteriormente, (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (1,05 g, 0,18 mmol, 1,3 equivalentes) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a la misma temperatura. La reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (acuoso), se extrajo con diclorometano 3 veces. La capa orgánica se combinó y se lavó con agua, NaHCO₃ (ac.) Saturado y salmuera, respectivamente. Luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / AcOEt, 1/1) para dar 2,05 g de (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3-hidroxiazetidín-1-il) metanona como un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 71,9%. CL-EM (m / z) 283,6 [M + H]⁺.

Paso 3: Síntesis de metanosulfonato de (S) -1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-ilo (intermedio 3). A una solución de (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3-hidroxiazetidín-1-il) metanona (1,55 g, 5,51 mmol, 1,0 equiv.) En tetrahidrofurano (60 ml), se añadió gota a gota lentamente trietilamina a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (469 mmL, 6,06 mmol, 1,1 equivalentes) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a la misma temperatura. La reacción se inactivó con NaHCO₃ (acuoso) saturado, se extrajo con diclorometano 2 veces. La capa orgánica se combinó y se lavó con agua, NH₄Cl saturado (ac.) Y salmuera, respectivamente. Luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / AcOEt, 1/1) para dar 1,9 g de (S) -1- (5- (3,5 -difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)

azetidin-3-il metanosulfonato como un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 95,9%. CL-EM (m / z) 360,6 [M + H]⁺.

Paso 4: Síntesis de (S) -N- (3 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) fenil) acetamida (37). A una solución de metanosulfonato de (S) -1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-ilo (200 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.) y N- (3-hidroxifenil) acetamida (92,6 mg, 0,61 mmol, 1,1 equivalentes) en N, N-dimetilformamida anhidra (5 ml), se añadió carbonato de cesio (544 mg, 1,67 mmol, 3,0 equivalentes) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100°C y se agitó durante 4 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se suspendió en diclorometano, sat. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, respectivamente. Luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / AcOEt, 1/1) para dar 48 mg de N- (3 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) fenil) acetamida 228 en forma de polvo amarillo pálido, con un rendimiento del 20,8%. RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 6.68 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5.26 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4.93 (s, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.21 (dd, J = 27,9, 9,4 Hz, 2 H), 3.34 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 2.69 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H). CL-EM (m / z) 415,5 [M + H]⁺.

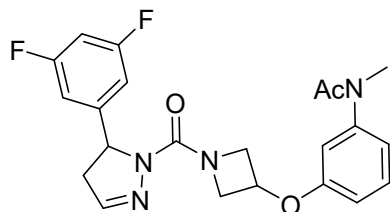
Compuesto 229: (3- (3-aminofenoxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



A una solución de N- (3 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) fenil) acetamida (16 mg, 0,038 mmol, 1,0 equiv.), en metanol (2 ml), se le añadió una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 69°C y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con NaHCO₃ (ac.) saturado. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se suspendió en diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, respectivamente. Luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / AcOEt, 1/5) para dar 2,7 mg de (3- (3-aminofenoxi) azetidin-1-ilo.) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona 229 como un sólido de color blanco pálido. Con un rendimiento del 18,8%. RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.06 (s, 1H), 6.93 - 6.61 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 6.28 - 6.09 (m, 2H), 5.27 (s, 1 H), 4.88 (s, 1 H),

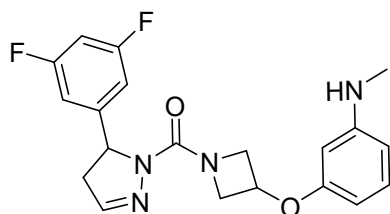
4,51 (s, 2 H), 4,20 (d, J = 28,6 Hz, 2 H), 3,51 (d, J = 22,0 Hz, 1 H), 2,68 (d, J = 18,9 Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 373,1 [M + H]⁺.

Compuesto 230: N- (3 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-il) oxi) fenil) -N- metilacetamida



A una solución de N- (3 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-il) oxi) fenil) acetamida (20 mg, 0,048 mmol, 1,0 equiv.), en tetrahidrofurano súper seco (5 ml), se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en varias porciones a 0°C con un baño de agua helada. Luego se añadió gota a gota yodometano a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a la misma temperatura. La reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (acuoso), se extrajo con diclorometano 3 veces. La capa orgánica se combinó y se lavó con agua, NaHCO₃ (ac.) Saturado y salmuera, respectivamente. Luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / AcOEt, 1/3) para dar 16 mg de N- (3 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-il) oxi) fenil) -N-metilacetamida en forma de aceite amarillo con un rendimiento del 77,4%. RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,74 (m, 6 H), 5,28 (dd, J = 12,2, 6,5 Hz, 1 H), 4,92 (dd, J = 7,6, 3,2 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,35 - 4,11 (m, 2 H), 3,35 (ddd, J = 18,5, 12,2, 1,8 Hz, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 2,79 - 2,65 (m, 1 H), 1,90 (s, 3 H). CL-EM (m / z) 429,3 [M + H]⁺.

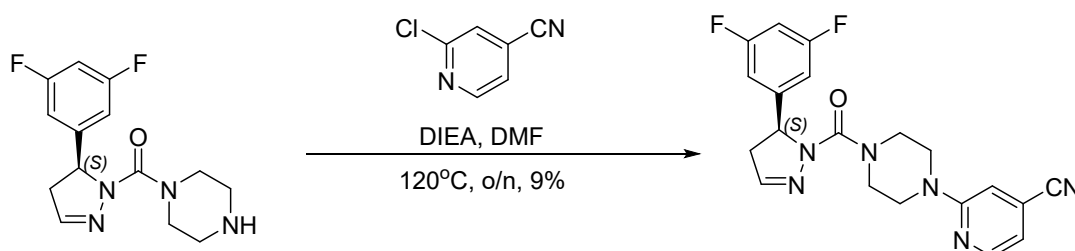
Compuesto 231: (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (3- (metilamino) fenoxi) azetidín-1-il) metanona



A una solución de N- (3 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-il) oxi) fenil) -N -metilacetamida (10 mg, 0,023 mmol) en metanol (5 ml), se le añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100°C y se agitó durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano 3 veces. La capa orgánica se combinó y se lavó con agua, NaHCO₃ (ac.) Saturado y salmuera, respectivamente. Luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante la preparación de

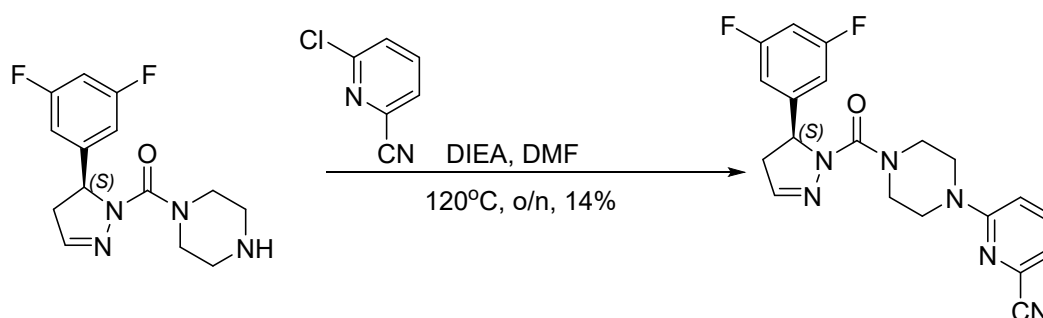
cromatografía líquida fina (revelado con acetato de etilo) para dar 3,5 mg de (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (3- (metilamino) fenoxi) azetidin-1-il) metanona como un polvo amarillo pálido con un rendimiento del 38,88%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,75 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 3 H), 6,72 - 6,64 (m, 1 H), 6,33 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,13 (m, 2 H), 5,27 (dd, J = 12,2, 6,5 Hz, 1 H), 5,00 - 4,86 (m, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,22 (d, J = 30,9 Hz, 2 H), 3,41 - 3,26 (m, 1 H), 2,84 (s, 3 H), 2,68 (ddd, J = 18,4, 6,5, 1,7 Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 387,4 [M + H]⁺

Compuesto 232: (S) -2- (4- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) isonicotinonitrilo



Se disolvió (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin-1-il) metanona (213 mg, 0,72 mmol) en 5 ml de DMF seco. Se añadieron 2-cloroisonicotinonitrilo (100 mg, 0,72 mmol) y DIEA (188 mg, 1,45 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 noche a 120 grados C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 232 (26 mg, 9%) como un sólido amarillo. (ES, m / s): 397,4 [M + H]⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ 8,46–8,40 (m, 1H), 7,47–7,41 (m, 2H), 7,28–7,19 (m, 2H), 7,17–7,08 (m, 2H), 5,43–5,33 (m, 1H), 3,84–3,63 (m, 8H), 3,52 - 3,47 (m, 1H), 2,83 - 2,71 (m, 1H).

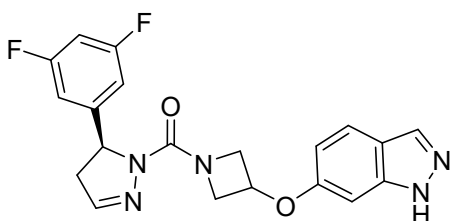
Compuesto 233: (S) -6- (4- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) picolinonitrilo



Se disolvió (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin-1-il) metanona (213 mg, 0,72 mmol) en 5 ml de DMF seco. Se añadieron 6-cloropicolinonitrilo (100 mg, 0,72 mmol)

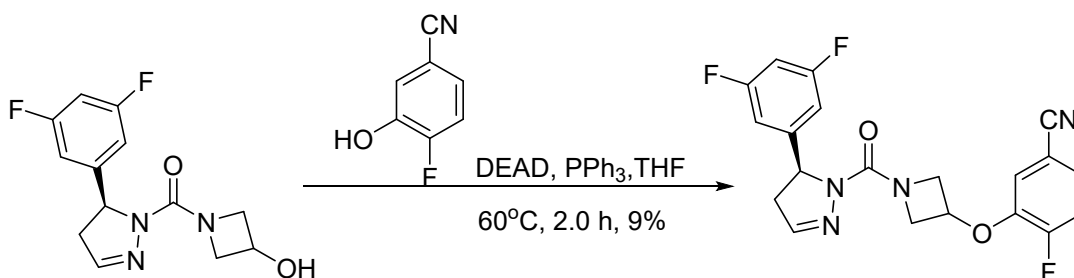
y DIEA (188 mg, 1,45 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 noche a 120 grados C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 233 (40 mg, 14%) como un sólido amarillo. (ES, m / s): 397,4 [M + H] + RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ 7,73–7,68 (m, 1 H), 7,23 - 7,15 (m, 2 H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 2H), 5.32 - 5.16 (m, 1H), 3.70 - 3.45 (m, 8H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H).

Compuesto 234: (S) - (3 - ((1H-indazol-6-il) oxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1 -il) metanona



El compuesto del título 234 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 203. Rendimiento: 11,4% ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,99 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6.86 - 6.54 (m, 5H), 5.29 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 5.06 - 4.91 (m, 1H), 4.70 - 4.52 (m, 2H), 4.35 - 4.14 (m, 2H), 3,78 - 3,68 (m, 1 H), 3,40-3,30 (m, 1 H), 2,73-2,64 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 398,2 (M + H⁺).

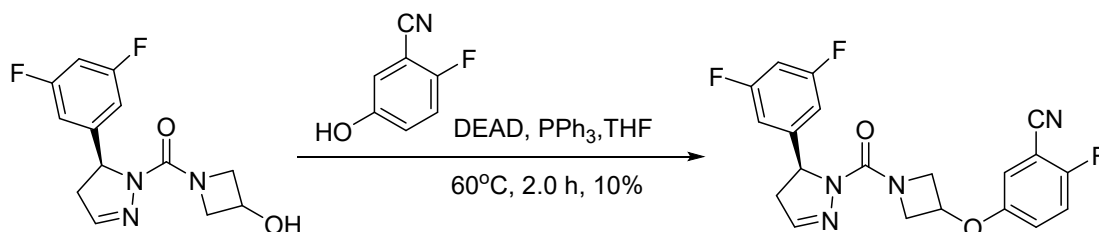
Compuesto 235: (S) -3 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -4-fluorobenzonitrilo



(S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3-(4-fluorobenzonitrilo)azetidin-1-il) metanona (187 mg, 0,66 mmol) se disolvió en 10 ml de THF seco. Se añadió DEAD (160 mg, 0,92 mmol), 4-fluoro-3-hidroxibenzonitrilo (100 mg, 0,72 mmol), PPh₃ (240 mg, 0,92 mmol) a la solución anterior a

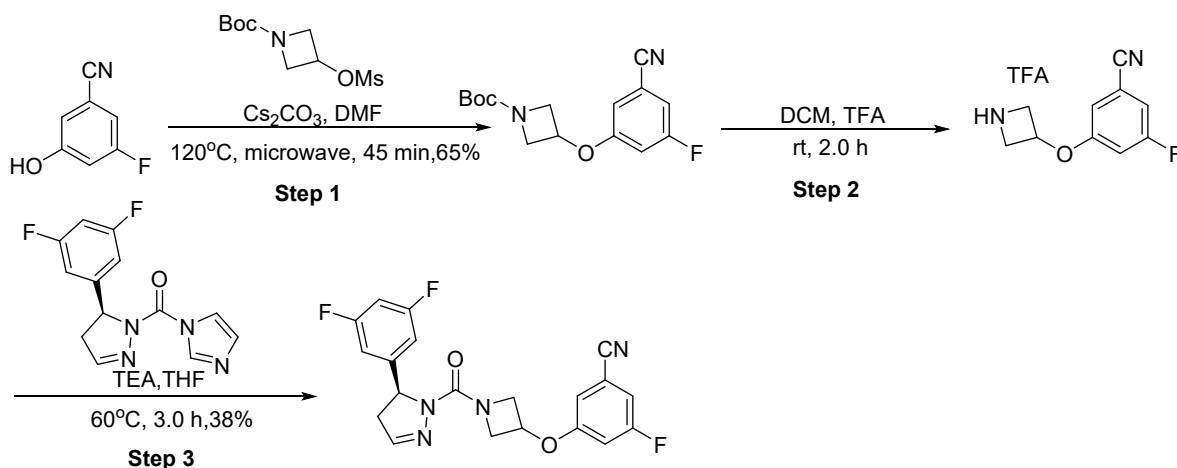
temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2,0 horas a 60 grados C bajo nitrógeno. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 235 (25 mg, 9%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 401,2 [M + H] + RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,10 (tt, J = 9,4, 2,4 Hz, 1 H), 7,01 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,93 - 6,87 (m, 2 H), 5,23 (dd, J = 12,2, 6,6 Hz, 1 H), 5,13 (tt, J = 6,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,52 (sa, 2 H), 4,00 (sa, 2 H), 3,42 - 3,36 (m, 1 H), 2,68-2,55 (m, 1 H).

Compuesto 236: (S) -5 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -2-fluorobenzonitrilo



(S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3-hidroxiazetidin-1-il) metanona (187 mg, 0,66 mmol) se disolvió en 10 ml de THF seco. Se añadió DEAD (160 mg, 0,92 mmol), 2-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo (100 mg, 0,72 mmol), PPh3 (240 mg, 0,92 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas a 60 ° C bajo nitrógeno. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 236 (30 mg, 10%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 401,2 [M + H] + RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,73 - 7,61 (m, 2H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 5,49 - 5,39 (m, 1H), 5,26 (brs, 1H), 4,72 (brs, 2H), 4,17 (brs, 2H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 1H).

Compuesto 237: (S) -3 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -5-fluorobenzonitrilo

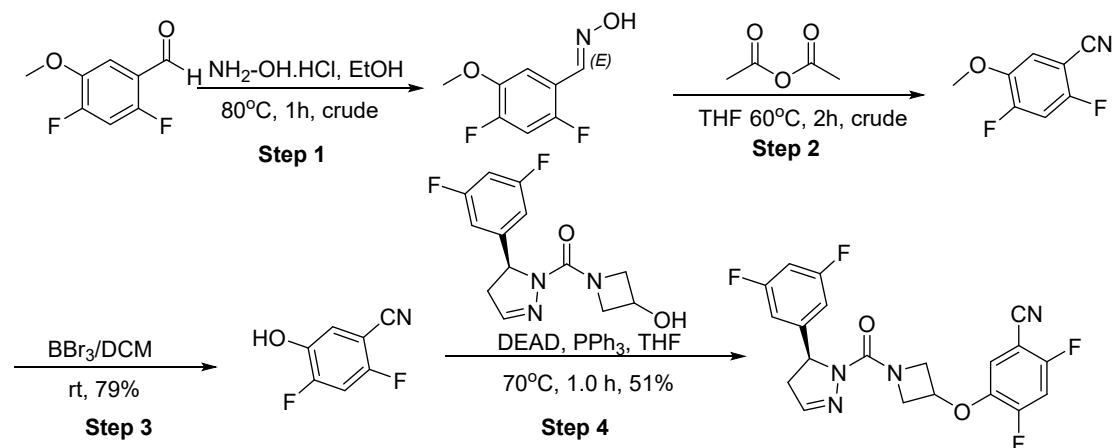


Paso 1: Se disolvió 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo (200 mg, 1,46 mmol) en 10 ml de DMF seca. Se añadieron Cs₂CO₃ (958 mg, 2,92 mmol) y 3 - ((metilsulfonil) oxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (439 mg, 1,75 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 45 minutos a 120 grados C en microondas. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar 3- (3-ciano-5-fluorofenoxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 655%) como un sólido blanco. (EN, m / s): 293,3 [M + H]⁺

Paso 2: Se disolvió 3- (3-ciano-5-fluorofenoxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 0,96 mmol) en 6 ml de DCM seco. Se añadió TFA (2 ml) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2,0 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para dar trifluoroacetato de 3- (azetidin-3-iloxi) -5-fluorobenzonitrilo (300 mg, bruto) como un aceite marrón que se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. (ES, m / s): 191,3 [M-H]⁻

Paso 3: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (200 mg, 0,72 mmol) se disolvió en 10 ml de THF seco y TEA (3 ml). Se añadió trifluoroacetato de 3- (azetidin-3-iloxi) -5-fluorobenzonitrilo (300 mg, bruto) en 5 ml de THF a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3,0 horas a 60°C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 237 (146 mg, 38%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 401,0 [M + H]⁺ + RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,46 (ddd, J = 8,4, 2,2, 1,2 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,19 (dt, J = 10,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,10 (tt, J = 9,4, 2,4 Hz, 1 H), 7,01 - 6,98 (m, 1 H), 6,92 - 6,85 (m, 2 H), 5,22 (dd, J = 12,2, 6,6 Hz, 1 H), 5,11-5,05 (m, 1 H), 4,51 (brs, 2H), 3,94 (brs, 2H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 2,63 (ddd, J = 18,6, 6,6, 1,8 Hz, 1 H).

Compuesto 238: (S) -5 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -2,4 -difluorobenzonitrilo



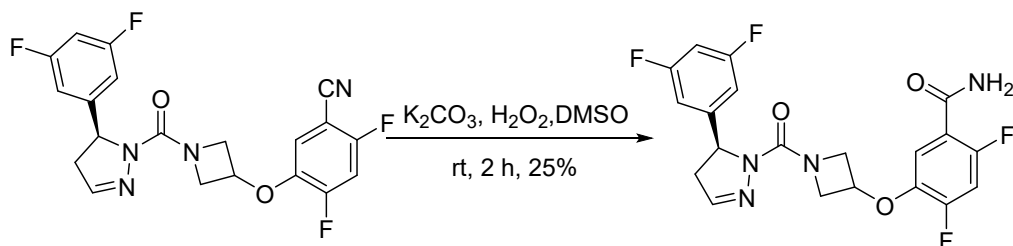
Paso 1: Se disolvió 2,4-difluoro-5-metoxibenzaldehído (3 g, 17,44 mmol) en 100 ml de EtOH seco. Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (2,4 g, 34,78 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,0 hora a 80 °C. La mezcla se concentró al vacío hasta (E) -2,4-difluoro-5-metoxibenzaldehído oxima (4,5 g, en bruto) como sólidos amarillos, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. (EN, m / s): 188,1 [M + H]⁺

Paso 2: Se disolvió (E) -2,4-difluoro-5-metoxibenzaldehído oxima (4,5 g, en bruto) en 60 ml de THF seco. Se añadió anhídrido acético (15 ml) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2,0 horas a 60°C. La mezcla se concentró al vacío para dar 2,4-difluoro-5-metoxibenzonitrilo (5,0 g, bruto) como sólidos amarillos, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. (EN, m / s): 170,1 [M + H]⁺

Paso 3: Se disolvió 2,4-difluoro-5-metoxibenzonitrilo (1,3 g, bruto) en 20 ml de DCM seco. Se añadió BBr₃ (35 ml, 1 N en DCM) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar 2,4-difluoro-5-hidroxibenzonitrilo (950 mg, 79%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 156,1 [M + H]⁺

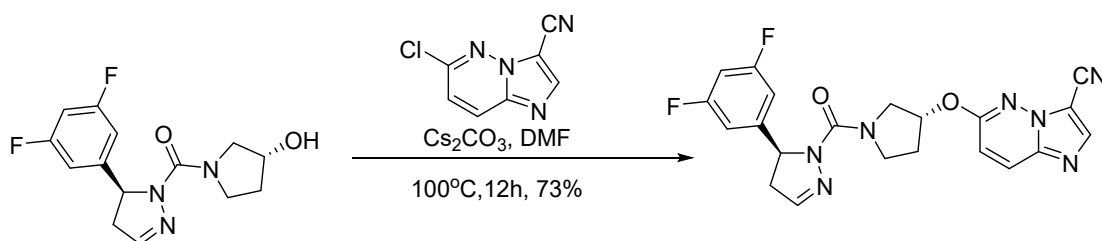
Paso 4: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3-hidroxiazetidin-1-il) metanona (1,73 g, 6,13 mmol) se disolvió en 10 ml de THF seco. Se añadió DEAD (1,56 g, 9,17 mmol), 2,4-difluoro-5-hidroxibenzonitrilo (950 mg, 6,13 mmol), PPh₃ (2,4 g, 9,16 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,0 hora a 70 ° C bajo nitrógeno. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 238 (1,3 g, 51%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 419,4 [M + H]⁺ + RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (t, J = 10,2 Hz, 1 H), 7,62 - 7,55 (m, 1 H), 7,10 (t, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 5,22 (dd, J = 12,2, 6,6 Hz, 1 H), 5,08 (brs, 1 H), 4,50 (sa, 2 H), 3,98 (sa, 2 H), 3,37 (dd, J = 18,6, 12,2 Hz, 1 H), 2,63 (dd, J = 18,6, 6,6 Hz, 1 H).

Compuesto 239: (S) -5 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -2,4 -difluorobenzamida



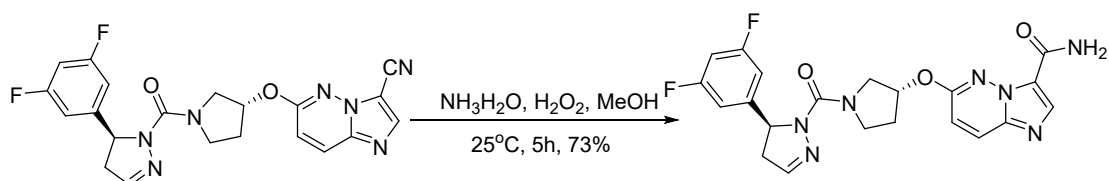
(S) -5 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -2,4-difluorobenzonitrilo (150 mg, 0,36 mmol) se disolvió en 6 ml de DMSO seco y H₂O₂ (1,5 ml). Se añadió K₂CO₃ (10 mg, 0,07 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2,0 horas a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 48 (38 mg, 25%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 437,4 [M + H] + RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 (sa, 2H), 7,42 (t, J = 10,6 Hz, 1 H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,20 (dd, J = 12,2, 6,6 Hz, 1H), 5,07 (brs, 1H), 4,43 (brs, 2H), 3,97 (sa, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 2,60 (dd, J = 18,6, 6,6 Hz, 1H).

Compuesto 240: 6 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) imidazo [1,2-b] piridazina-3-carbonitrilo



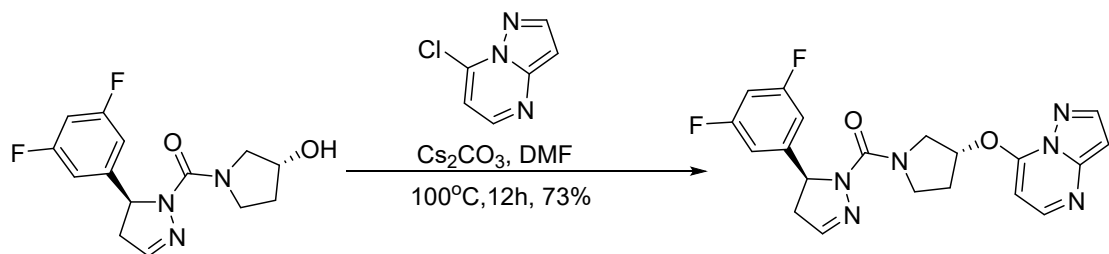
((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((R) -3-hidroxipirrolidin-1-il) metanona (180 mg, 1,2 mmol) se disolvió en 6 ml de DMF seca. Se añadieron CS₂CO₃ (652 mg, 2,0 mmol) y 6-cloroimidazo [1,2-b] piridazina-3-carbonitrilo (300 mg, 1 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 horas a 100 grados C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 240 (320 mg, 73%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 438,4 [M + H] + RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,84 - 6,76 (m, 3 H), 6,68 (m, 1 H), 5,67 (t, J = 4,2 Hz, 1 H), 5,32 (dd, J = 12,0, 9,1 Hz, 1 H), 4,08 (dd, J = 13,6, 4,3 Hz, 1 H), 3,91 - 3,80 (m, 2 H), 3,73 (t, J = 9,9 Hz, 1 H), 3,33 (m, 1 H), 2,68 (m, 1 H), 2,39 - 2,17 (m, 2 H).

Compuesto 241: 6 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) imidazo [1,2-b] piridazina-3-carboxamida



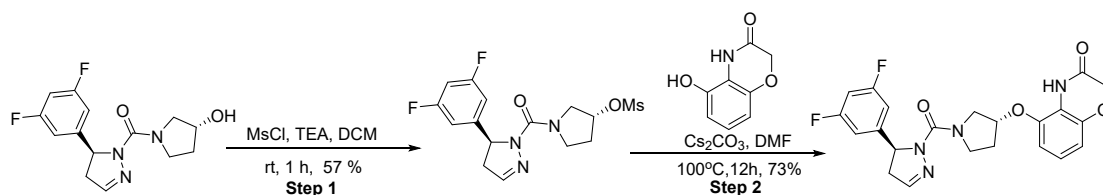
6 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) imidazo [1 Se disolvió 2-b] piridazina-3-carbonitrilo (40 mg, 0,092 mmol) en 6 ml de MeOH seco. Se añadieron amoníaco acuoso (25 ul) y peróxido de hidrógeno (25 ul) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 horas a 25° C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 241 (10 mg, 24%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 438,4 [M + H] + RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,37 (s, 1 H), 8,01 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 6,82 - 6,78 (m, 3 H), 6,69 (tt, J = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,46 (t, J = 4,4 Hz, 1 H), 5,31 (dd, J = 12,0, 9,2 Hz, 1 H), 4,08 (dd, J = 13,4, 4,3 Hz, 1 H), 3,96 - 3,85 (m, 2 H), 3,78 (t, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,34 (ddd, J = 18,5, 12,0, 1,8 Hz, 1 H), 2,69 (ddd, J = 18,4, 9,2, 1,6 Hz, 1 H), 2,45 - 2,35 (m, 1 H), 2,30 - 2,16 (m, 1 H).

Compuesto 242: ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((R) -3- (pirazolo [1,5-a] pirimidin- 7-iloxi) pirrolidin-1-il) metanona



((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((R) -3-hidroxipirrolidin-1-il) metanona (100 mg, 0,339 mmol) se disolvió en 6 ml de DMF seca. Se añadieron CS₂CO₃ (260 mg, 0,68 mmol) y 7-cloropirazolo [1,5-a] pirimidina (62,24 mg, 0,4068 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 horas a 100°C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 242 (8,6 mg, 6,1%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 413,4 [M + H] + RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,46 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,83 - 6,65 (m, 5H), 6,22 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,39 - 5,22 (m, 2H), 4,22 - 3,83 (m, 4H), 3,33 (dd, J = 18,5, 11,9 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 18,4, 8,6 Hz, 1 H), 2,58 - 2,44 (m, 2H), 2,33 (m, 1H).

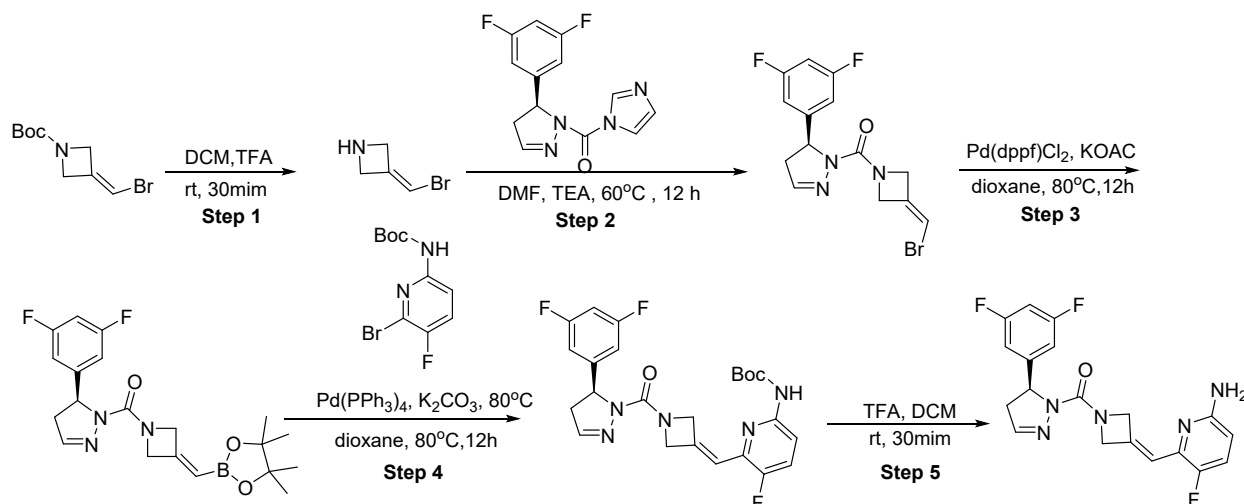
Compuesto 243: 5 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona



Paso 1: ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((R) -3-hidroxipirrolidin-1-il) metanona (200 mg, 0,68 mmol) se disolvió en 4 ml de DCM seco. Se añadieron TEA (150 mg, 1,10 mmol) y MsCl (386 mg, 1,36 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,0 hora a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar (R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H -pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-ilo metanosulfonato (260 mg, bruto) como un sólido de color amarillo. (EN, m / s): 374,4 [M + H]⁺

Paso 2: Se disolvió metanosulfonato de (R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-ilo (100 mg, 0,27 mmol) en 4 ml de DMF seco. Se añadieron CS₂CO₃ (260 mg, 0,68 mmol) y 5-hidroxi-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona (36,9 mg, 0,23 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 horas a 100 grados C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 243 (8,6 mg, 6,1%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 443,1 [M + H]⁺ + RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,03 (s, 1H), 6,98 - 6,44 (m, 7H), 5,30 (ddd, J = 11,3, 7,6, 3,0 Hz, 1 H), 4,94 (s, 1 H), 4,58 (d, J = 3,1 Hz, 2 H), 4,09 - 3,80 (m, 3 H), 3,67 (q, J = 8,3 Hz, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 2,66 (dd, J = 18,3, 7,8 Hz, 1 H), 2,19 (s, 2 H).

Compuesto 244: terc-butil (S) - (6 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-iliden) metil) -5-fluoropiridin-2-il) carbamato



Paso 1: Se disolvió 3- (bromometilen) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 12,1 mmol) en 40 ml de DCM seco, se añadió TFA (12 ml) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío para dar 3- (bromometilen) azetidina (2,8 g, en bruto) como un aceite de yema. (EN, m/s): 148,0 [M+H]⁺

Paso 2: Se disolvió 3- (bromometilen) azetidina (2,8 g, en bruto, 12,1 mmol) en 30 ml de THF.TEA seco (5 ml) y (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro Se añadió -1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (3,7 g, 13,3 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 horas a 60°C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar (S) - (3- (bromometilen) azetidín-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (2,1 mg, 49%) como un sólido blanco. (EN, m / s): 356,4 [M + H]⁺

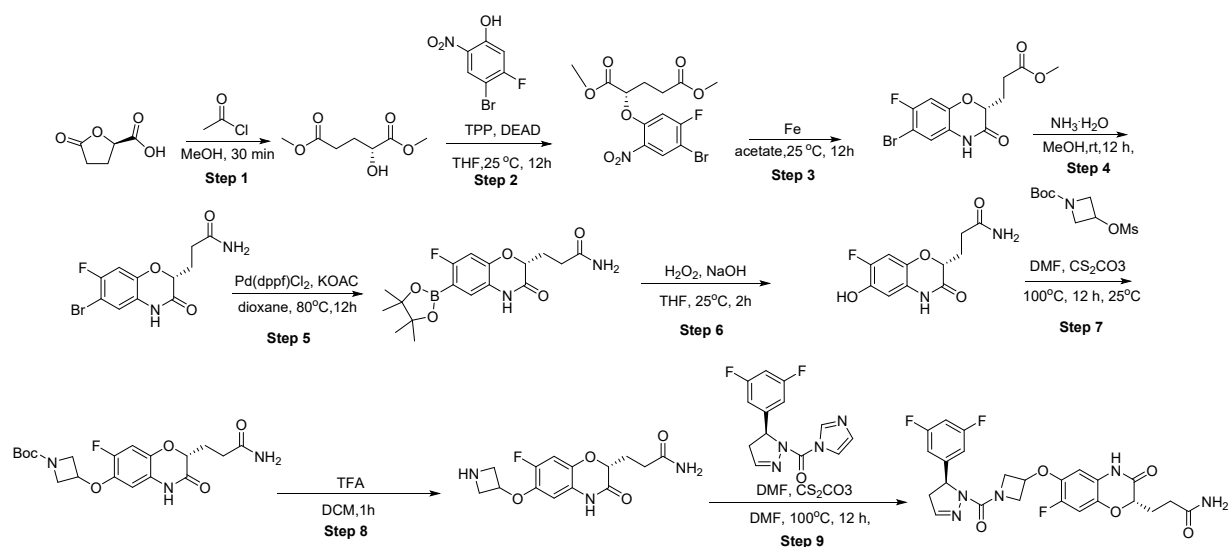
Paso 3: (S) - (3- (bromometilen) azetidín-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (200 mg, 0,56 mmol) se disolvió en 3 ml de dioxano seco. (Pd (dppf) Cl₂ (40 mg, 0,17 mmol), KOAc (166 mg, 1,68 mmol) y 4,4,4 ', 4', 5,5,5 ', 5'-octametil-2,2'- bi (1,3,2-dioxaborolano) (215 mg, 1,12 mmol) se añadieron a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12,0 horas a 80 grados C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación por cromatografía en gel de sílice para dar (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((4,4,5,5-tetrametil -1,3,2-dioxaborolan-2-il) metilen) azetidín-1-il) metanona (2,1 mg, 49%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 404,2 [M + H]⁺

Paso 4: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan -2-il) metilen) azetidín-1-il) metanona (200 mg, 0,50 mmol), se disolvió en 3 ml de dioxano seco. (Pd (PPh₃)₄ (72 mg, 0,07 mmol), K₂CO₃ (170 mg, 1,5 mmol) y (S) - (3- (bromometilen) azetidín-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) - 4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (120 mg, 0,41 mmol), se añadieron a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12,0 horas a 80 grados C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar (S) - (3 - ((6-amino-3-fluoropiridin-2-il) metilen) azetidín-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5 -dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (80 mg, 40%) como un sólido blanco. (EN, m / s): 488,2 [M + H]⁺

Paso 5: (S) - (3 - ((6-amino-3-fluoropiridin-2-il) metilen) azetidín-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1 -il) metanona (80 mg, 0,16 mmol) se disolvió en 2 ml de DCM seco, TFA (0,6 ml), se añadieron a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó

durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 244 (17 mg, 20,7%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 391,1 [M + H]⁺ RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,31 (s, 1 H), 7,61 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,77 - 6,62 (m, 2 H), 5,25 (dd, J = 12,1, 6,0 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,49 (dd, J = 17,6, 5,5 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 17,3 Hz, 1 H), 3,48 (dd, J = 18,7, 12,1 Hz, 1 H), 2,83 - 2,73 (m, 1H).

Compuesto 245: 3 - ((S) - 6 - ((1 - ((S) - 5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-ilo) oxi) -7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-il) propanamida :



Paso 1: (Se disolvió ácido R) -5-oxotetrahidrofuran-2-carboxílico (5 g, 3,84 mmol) en 40 ml de MeOH seco. Se añadió cloruro de acetilo (1 ml) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12,0 horas a 60 grados C. La mezcla se concentró al vacío para dar (R) -2-hidroxipentanodioato de dimetilo (2,8 g, bruto) como un aceite incoloro. (EN, m / s): 177,2 [M + H]⁺

Paso 2: Se disolvió (R) -2-hidroxipentanodioato de dimetilo (1,38 g, 7,83 mmol) en 10 ml de THF seco. Se añadió DEAD (1,82 ml, 9,4 mmol), 4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenol (2,22 g, 9,4 mmol), PPh₃ (3,15 g, 12,03 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12,0 horas a 25°C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice a (R) - 3- (7-fluoro-6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-il) propanamida (2,1 g, 57%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 395,2 [M + H]⁺

Paso 3: (R) -3- (7-fluoro-6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-il) propanamida (500 mg, 1,27 mmol) se disolvió en 10 ml de acetato seco. Se añadió Fe (71 mg, 12,6 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12,0 horas a 25°C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar metil (R) -3- (6-bromo-7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-il) propanoato (360 mg, 86%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 333,2 [M + H]⁺

Paso 4: (R) -3- (6-bromo-7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-il) propanoato de metilo (300 mg, 0,9 mmol) se disolvió en 2 ml de MeOH y se añadió amoníaco (2 ml, 15%) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12,0 horas a 60°C. La mezcla se concentró al vacío para dar (R) -3- (6-bromo-7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-il) propanamida (100 mg, 35%) como un sólido blanco. (EN, m / s): 318,1 [M + H]⁺

Paso 5: (R) -3- (6-bromo-7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-il) propanamida (50 mg, 0,157 mmol) se disolvió en 1 ml de dioxano seco. (Pd (dppf) Cl₂ (11 mg, 0.015 mmol), KOAc (46 mg, 0.48 mmol) y 4,4,4', 4', 5,5,5', 5'-octametil-2,2'- Se añadieron bi (1,3,2-dioxaborolano) (80 mg, 0,31 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12,0 horas a 100 grados C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar (R) -3- (7-fluoro-3-oxo-6- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2 -il) -3,4-dihidro -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-il) propanamida (52 mg, en bruto) como un sólido blanco. (ES, m / s): 365,2 [M + H]⁺

Paso 6: (R) -3- (7-fluoro-3-oxo-6- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-il) propanamida (52 mg, en bruto) se disolvió en 1 ml de THF y NaOH (ac) (0,2 ml, 1 N). Se añadió H₂O₂ (0,1 ml, 30% en H₂O) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,0 horas a 0°C y se advirtió lentamente a temperatura ambiente. El pH de la mezcla resultante se ajustó a 3-4 con HCl (acuoso, 1 N). La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar (R) -3- (7- fluoro-6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-il) propanamida (30 mg, en bruto) como un sólido blanco. (ES, m / s): 255,2 [M + H]⁺

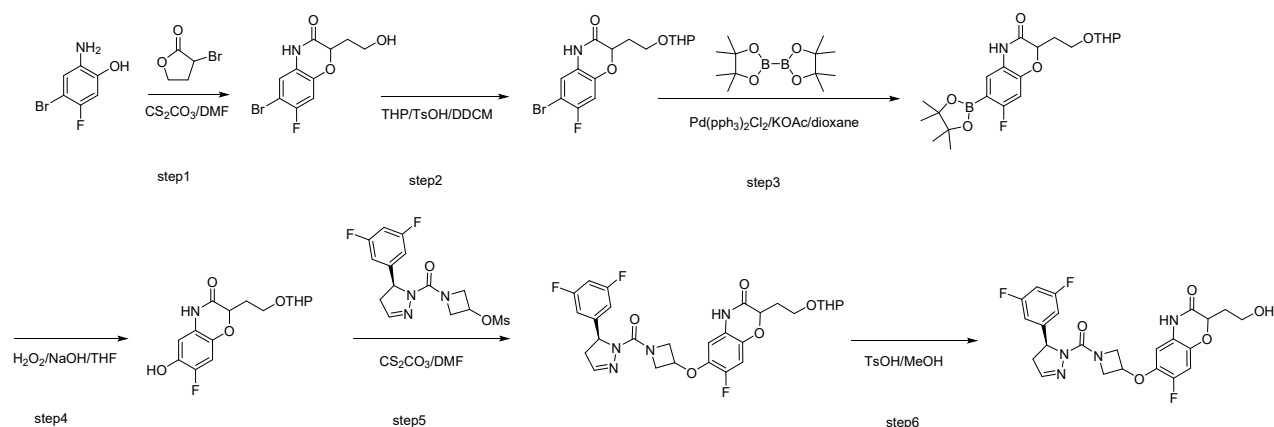
Paso 7: (R) -3- (7-fluoro-6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-il) propanamida (30 mg, en bruto) fue disuelto en 1 ml de DMF seco. Se añadieron CS₂CO₃ (60 mg, 0,24 mmol) y terc-butil 3 - ((metilsulfonil) oxi) azetidin-1-carboxilato (65 mg, 0,2 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 horas a 100 grados C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al

vacío para dar terc-butil (R) -3 - ((2- (3- amino-3-oxopropil) -7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il) oxi) azetidina-1-carboxilato (39 mg, bruto) como aceite.

Paso 8: terc-butil (R) -3 - ((2- (3-amino-3-oxopropil) -7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin- 6-il) oxi) azetidina-1-carboxilato (39 mg, bruto) fue disuelto en 1 ml de DCM seco. Se añadió TFA (0,3 ml) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,0 hora a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar (R) -3- (6- (azetidina-3-iloxi) -7-fluoro-3-oxo-3,4 -dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-il) propanamida (45 mg, en bruto) como un sólido marrón. (EN, m / s): 410,2 [M + H]⁺

Paso 9: (R) -3- (6- (azetidina-3-iloxi) -7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-il) propanamida (39 mg, bruto) se disolvió en 1 ml de THF seco y 0,1 ml de TEA. (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (32,2 mg, 0,12) en 5 ml de THF se añadió a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 noche a 60° C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 245 (2,4 mg) como un sólido blanco. (EN, m / s): 518,2 [M + H]⁺

Compuesto 246: 6 - ((1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidina-3-il) oxi) -7-fluoro -2- (2-hidroxietil) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona



Paso 1: Se disolvieron 2-amino-4-bromo-5-fluorofenol (4,4 g, 21,4 mmol), 3-bromodihidrofuran-2 (3H) -ona (3,9 g, 23,5 mmol) y CS_2CO_3 (10,5 g, 32,1 mmol) en DMF (70 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 15 horas. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE / EA = 2/1) para dar el producto como un sólido amarillo (4,5 g). Rendimiento 72,6% CL-EM (m / z) 291,2 (M + H)⁺

Paso 2: Se añadió THP (2,67 g, 31 mmol) a la solución de 6-bromo-7-fluoro-2- (2-hidroxietil) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona (4,5 g, 15,5 mmol) y TsOH (1,33 g, 7,75 mmol) en DCM

(80 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE / EA = 8/1) para dar el producto como un aceite amarillo (8,0 g). Rendimiento 100% CL-EM (m / z) 374,2 (M + H⁺)

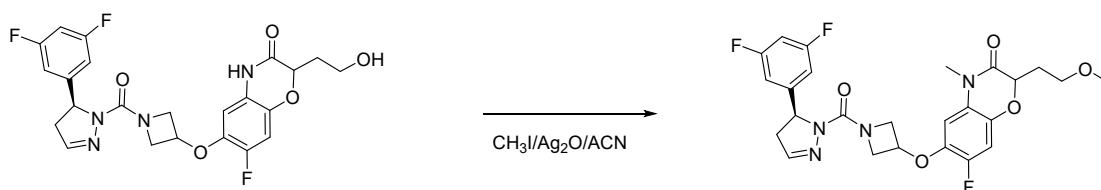
Paso 3: 6-bromo-7-fluoro-2- (2 - ((tetrahidro-2H-piran-2-il) oxi) etil) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona (8,0 g, 21,4 mmol), 4,4,4 ', 4', 5,5,5 ', 5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (10,9 g, 42,9 mmol), Se añadieron Pd (pph₃) 2Cl₂ (1,5 g, 2,14 mmol) y KOAc (6,3 g, 64,3 mmol) a dioxano (100 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. El disolvente se evaporó a sequedad y se usó directamente para el siguiente paso. CL-EM (m / z) 422,2 (M + H⁺).

Paso 4: Se añadió H₂O₂ (4 ml) a la solución de 7-fluoro-2- (2 - ((tetrahidro-2H-piran-2-il) oxi) etil) -6- (4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2-dioxaborolan-2-il) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona (4,5 g, 10,7 mmol) y NaOH 1 N (4 ml) en THF (60 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas. Luego se añadió HCl 1 N para ajustar el pH = 6 y se añadió EA para extraer. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE / EA = 5/1) para dar el producto como un sólido amarillo (1,7 g). Rendimiento 51,5% CL-EM (m / z) 334,2 (M + Na⁺).

Paso 5: 7-fluoro-6-hidroxi-2- (2 - ((tetrahidro-2H-piran-2-il) oxi) etil) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona (710 mg, 2,28 mmol), metanosulfonato de (S) -1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-ilo (820 mg, 2,28 mmol) y CS₂CO₃ (829 mg, 2,74 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 15 horas. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC para dar el producto como un sólido amarillo (190 mg). Rendimiento 17,3% CL-EM (m / z) 575,3 (M + H⁺).

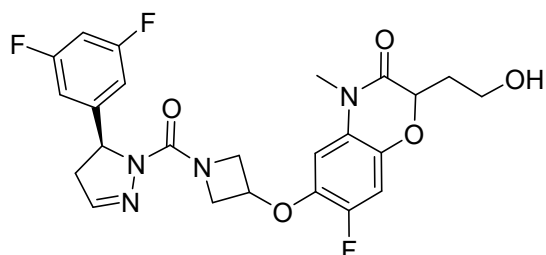
Paso 6: Se añadió TsOH (2 mg, 0,009 mmol) a la solución de 6 - ((1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1- carbonil) azetidin-3-il) oxi) -7-fluoro-2- (2 - ((tetrahidro-2H-piran-2-il) oxi) etil) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin- 3 (4H) -ona (50 mg, 0,087 mmol) en MeOH (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 hora. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE / EA = 1/1) para dar el compuesto del título 246 en forma de un sólido blanco (40 mg). Rendimiento 93,7% RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,91 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 6,81 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,79-6,72 (m, 2 H), 6,69-6,62 (m, 1H), 6.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.49-5.39 (m, 1H), 4.86-4.79 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.61 - 4.43 (m , 2H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.20-4.08 (m, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 3.38 (dd, J = 18.4, 12.0 Hz, 1H), 2.74-2.64 (m , 1H), 2,30 - 2,05 (m, 2H). CL-EM (m / z) 491,4 (M + H⁺)

Compuesto 247: 6 - ((1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -7-fluoro -2- (2-metoxietil) -4-metil-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona



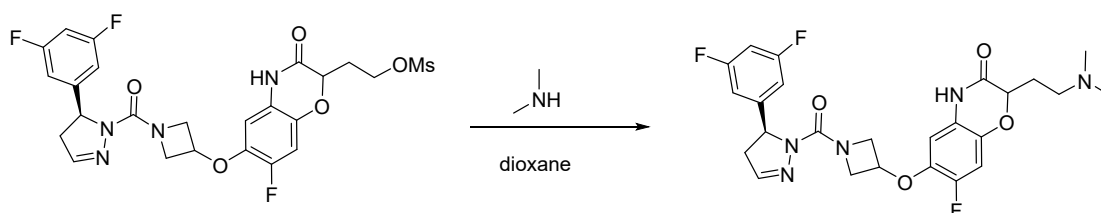
Se añadieron CH_3I (28 mg, 0,2 mmol) y Ag_2O (24 mg, 0,1 mmol) a la solución de 6 - ((1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -7-fluoro-2- (2-hidroxietil) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona (10 mg, 0,02 mmol) en CAN (2 ml). La mezcla se agitó a t, t, durante 24 h. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante TLC (DCM / MeOH = 25/1) para dar el compuesto del título 247 en forma de un sólido blanco, 2,5 mg. Rendimiento 25,0%. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,91 - 6,61 (m, 5H), 6,44 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 5,31 - 5,23 (m, 1H), 4,94 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,66 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1 H), 4,49 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,33 - 4,28 (m, 1 H), 4,24 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,68 - 3,47 (m, 2 H), 3,41-3,33 (m, 4 H), 3,30 (s, 3 H), 2,75-2,65 (m, 1 H), 2,06-1,94 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 519,5 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Compuesto 248: 6 - ((1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -7-fluoro -2- (2-hidroxietil) -4-metil-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona



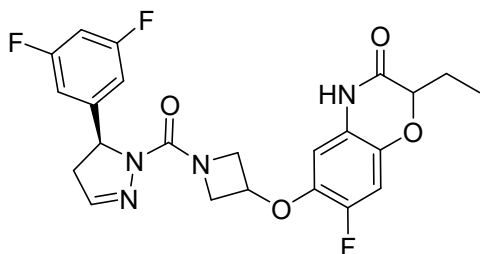
El compuesto del título 248 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 246. Rendimiento 25,0% ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 6,86 - 6,77 (m, 2H), 6,78 - 6,58 (m, 3H), 6,46 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,30 - 5,24 (m, 1 H), 4,98 - 4,91 (m, 1 H), 4,68 (dd, J = 7,6, 5,6 Hz, 1 H), 4,49 (dd, J = 18,0, 10,4 Hz, 2 H), 4,30 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,23 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,86 (dd, J = 6,8, 4,8 Hz, 2 H), 3,42 - 3,24 (m, 4H), 2,74-2,66 (m 1H), 2,26 - 2,13 (m, 2H). CL-EM (m / z) 505,5 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Compuesto 249: 6 - ((1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -2- (2- (dimetilamino) etil) -7-fluoro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona



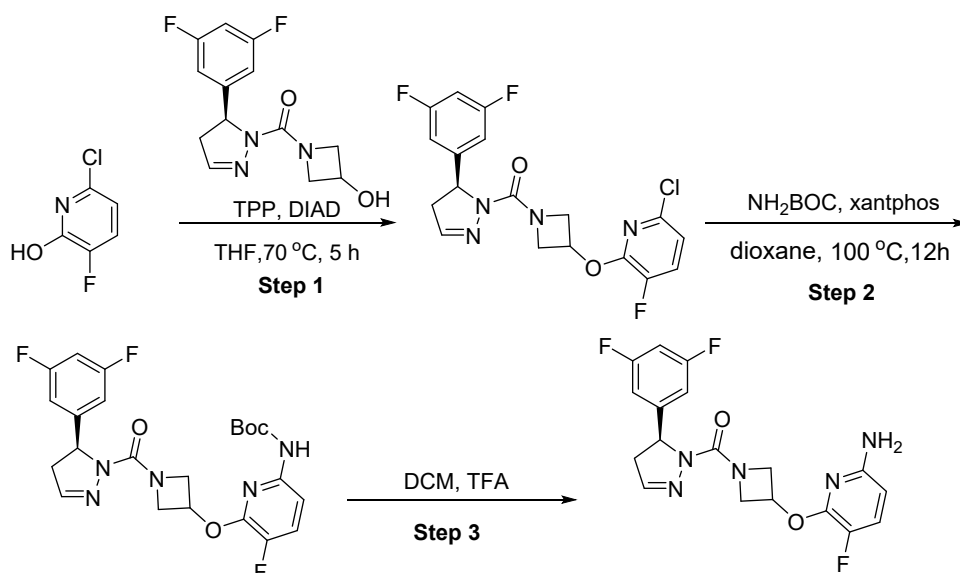
2- (6 - ((1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -7-fluoro -3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-2-il) etil metanosulfonato (10 mg, 0,018 mmol) y dimetilamina (4 mg, 0,09 mmol) se disolvieron en dioxano. (2 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título 249 como un sólido blanco (2,5 mg). Rendimiento 27,8% ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,17 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 6,95 - 6,57 (m, 3H), 6,40-6,28 (m, 1H), 5,68 - 5,50 (m, 1H), 5,40-5,21 (m, 1H), 4,92-4,80 (m, 1H), 4,63-4,42 (m, 2H), 4,35-4,12 m, 2H), 3,89 - 3,66 (m, 1H), 3,43 -3,27 (m, 2 H), 3,04-2,63 (m, 7 H), 2,25 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 2,05-1,98 (m, 1 H), 1,69-1,60 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 518,5 (M + H ⁺)

Compuesto 250: 6 - ((1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -2-etilo -7-fluoro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona



El compuesto del título 250 se sintetizó de una manera análoga a la preparación del compuesto 246. Rendimiento 16,3%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,12 (d, J = 20,0 Hz, 1 H), 6,81 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,79 - 6,69 (m, 3 H), 6,69 - 6,59 (m, 1H), 6,21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5,52-5,43 (m, 1H), 4,87-4,77 (m, 1H), 4,63 - 4,25 (m, 4H), 4,20 - 4,05 (m, 1H) , 3,45-3,32 (m, 1 H), 2,68 (m, 1 H), 1,98 - 1,72 (m, 2 H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 475,4 (M + H ⁺)

Compuesto 251: (S) - (3 - ((6-amino-3-fluoropiridin-2-il) oxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H -pirazol-1-il) metanona



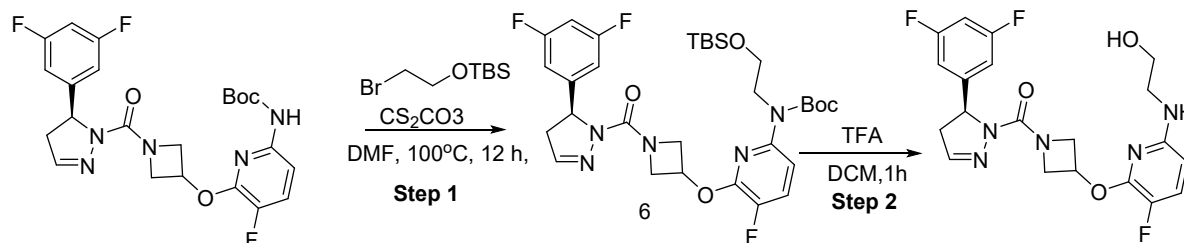
Paso 1: Se disolvió 6-cloro-3-fluoropiridin-2-ol (200 mg, 1,36 mmol) en 3 ml de THF seco. DEAD (328 mg ml, 1,63 mmol), (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3-hidroxi azetidin-1-il) metanona (400 mg, 1,423 mmol), se añadió PPh_3 (540 mg, 2,04 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12,0 horas a 25 °C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación por cromatografía en gel de sílice para dar (S) - (3 - ((6-cloro-3-fluoropiridin-2-il) oxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5 -dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (300 mg, 51%) como un sólido blanco. (EN, m / s): 411,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Paso 2: (S) - (3 - ((6-amino-3-fluoropiridin-2-il) oxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (300 mg, 0,72 mmol) en 2 ml de dioxano seco. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33,6 mg ml, 0,036 mmol), 2- (dodiclohexilfosfino) -2', 4', 6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (51,4 mg, 0,108 mmol), Cs_2CO_3 (240 mg, 0,74 mmol) se añadió a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas a 100 grados C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar terc-butil (S) - (6 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -5-fluoropiridin-2-il) carbamato (300 mg, 84%) como un sólido blanco. (EN, m / s): 411,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Paso 3: terc-butil (S) - (6 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -5- carbamato de fluoropiridin-2-il) (100 mg, 0,2 mml), se disolvió en 1 ml de DCM seco. Se añadió TFA (0,3 ml) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,0 hora a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título 251 (30 mg) como un sólido blanco. (EN, m / s): 388,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,69 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,51 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,82 (m, 1 H), 6,66 (m, 4 H), 5,37 (m, 1H), 5,22 (m,

1H), 4.86 - 4.65 (m, 2H), 3.81 (m, 4.9 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 18.7, 12.2 Hz, 1 H), 2,74 (m, 1 H).

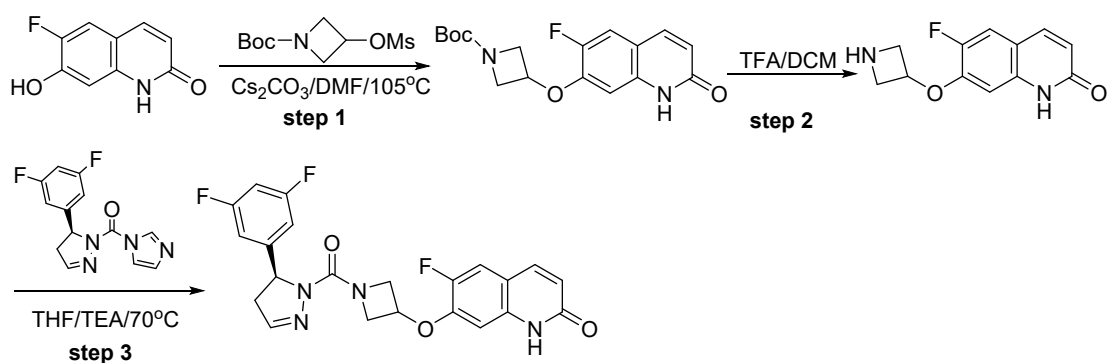
Compuesto 252: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((3-fluoro-6 - ((2-hidroxietil) amino) piridin-2-il) oxi) azetidin-1-il) metanona



Paso 1 : terc-butil (S) - (6 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -5- fluoropiridin-2-il) carbamato (200 mg, 0,4 mml) y (2-bromoetoxi) (terc-butil) dimetilsilano (140 mg, 0,6 mmol) Pd2 (dba) 3 (33,6 mg ml, 0,036 mmol) se disolvió en 2 ml de DMF seco. Se añadió Cs2CO3 (240 mg, 0,74 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 horas a 100 grados C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na2SO4) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar (S) - (3 - ((6-amino-3-fluoropiridin-2-il) oxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5 -dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (300 mg, 84%) como un sólido blanco. CL-EM (EN, m / s): 650,8 [M + H].

Paso 2: (S) - (3 - ((6-amino-3-fluoropiridin-2-il) oxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol- 1-il) metanona (300 mg) se disolvió en 1 ml de DCM seco. Se añadió TFA (0,3 ml) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,0 hora a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na2SO4) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título 252 (30 mg) como un sólido blanco. (ES, m / s): 436,4 [M + H] + RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,09 (td, J = 9,7, 7,7 Hz, 1 H), 7,15 - 7,00 (m, 2 H), 6,81 (tdd, J = 6.4, 4.4, 2.1 Hz, 2H), 6.60 (dt, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.19 (ddd, J = 12.2, 8.9, 6.1 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 11.5, 9.1 Hz, 1H), 4.28 (ddd, J = 20.5, 11.5, 7.3 Hz, 1H), 3.66 - 3.50 (m, 4H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 2,69 (ddd, J = 18,8, 6,1, 1,8 Hz, 1 H).

Compuesto 253: (S) -7 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) zetidin-3-il) oxi) -6-fluoroquinolina -2 (1H) -uno

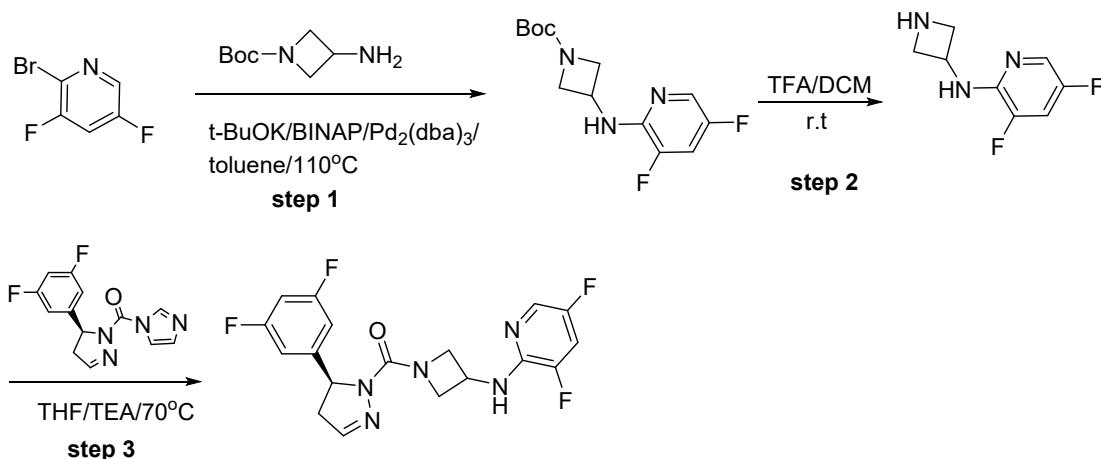


Paso 1. Se disolvieron 6-fluoro-7-hidroxiquinolin-2 (1H) -ona (1,2 g, 6,7 mmol) y terc-butyl 3 - ((metilsulfonil) oxi) azetidina-1-carboxilato (1,85 g, 17,37 mmol) en 15 ml DMF. Se añadió Cs₂CO₃ (3,28 g, 10,067 mmol). Se dejó remover a 105°C durante 3 días. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (100% EA) para dar 1,7 g de terc-butyl 3 - ((6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il) oxi) azetidina- 1-carboxilato como un sólido amarillo mg de un sólido blanco. Rendimiento: 76%. CL-EM (m / z) 335,3 [M + H]⁺.

Paso 2. Se disolvió 3 - ((6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il) oxi) azetidina-1-carboxilato (24 mg, 0,072 mmol) en 2 ml de DCM. Se añadieron lentamente 2 ml de DCM / TFA (1/1) a la solución a 0°C. Se revolvió a temperatura ambiente durante 1h. El disolvente se evaporó a sequedad 7- (azetidín-3-iloxi) -6-fluoroquinolin-2 (1H) -ona como sal de TFA, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 235,4 [M + H]⁺.

Paso 3. El residuo anterior se disolvió en 2 ml de THF. 0,2 ml de TEA y (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (20 mg, 0,072 mmol)) fueron agregados. La mezcla se agitó a 70°C durante 36 h. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante Prep-TLC (DCM / MeOH = 15/1) para dar el compuesto del título 253 como un sólido de color marrón claro. (9 mg, 28,3% de rendimiento en dos etapas) ¹H NMR (400 M Hz, CDCl₃) δ (ppm): δ 12,25 (brs, 1 H), 7,67 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,23-7,25 (m, 1 H), 6,71-6,79 (m, 4 H), 6,59-6,67 (m, 2H), 5,40-5,44 (m, 1H), 5,01-5,12 (m, 1H), 4,58-4,74 (m, 2H), 4,32-4,45 (m, 1H), 4,15-4,26 (m 1H), 3,37 (dd, J = 12,0, 18,8 Hz, 1 H), 2,68 (dd, J = 6,0, 18,4 Hz, 1 H). CL-EM (IEN): m / z calculado para C₂₂H₁₇F₃N₄O₃ 442,4, encontrado 443,5 [M + H]⁺.

Compuesto 254: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((3,5-difluoropiridin-2-il) amino) azetidina -1-il) metanona

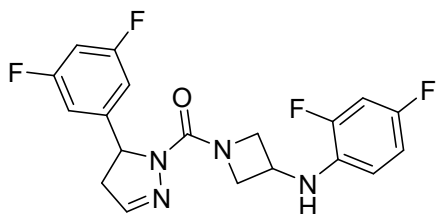


Paso 1. Se mezclaron 2-bromo-3,5-difluoropiridina (150 mg, 0,77 mmol), 3-aminoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (146,5 mg, 0,85 mmol) y t-BuOK (111 mg, 1 mmol) en 2 ml. de tolueno. Se añadieron BINAP (70,8 mg, 0,114 mmol) y Pd₂(dba)₃ (96,3 mg, 0,105 mmol). Se agitó a 110°C bajo nitrógeno durante 16 hrs. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (PE / EA = 2/1) para dar 90 mg de 3 - ((3,5-difluoropiridin-2-il) amino) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de color marrón petróleo. Rendimiento: 41%. CL-EM (m / z) 286,3 [M + H]⁺.

Paso 2. Se disolvió 3 - ((3,5-difluoropiridin-2-il) amino) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,123 mmol) en 2 ml de DCM. Se añadieron lentamente 2 ml de DCM / TFA (1/1) a la solución a 0°C. Deje que revuelva a temperatura ambiente durante 1h. El disolvente se evaporó a sequedad y se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 186,2 [M + H]⁺.

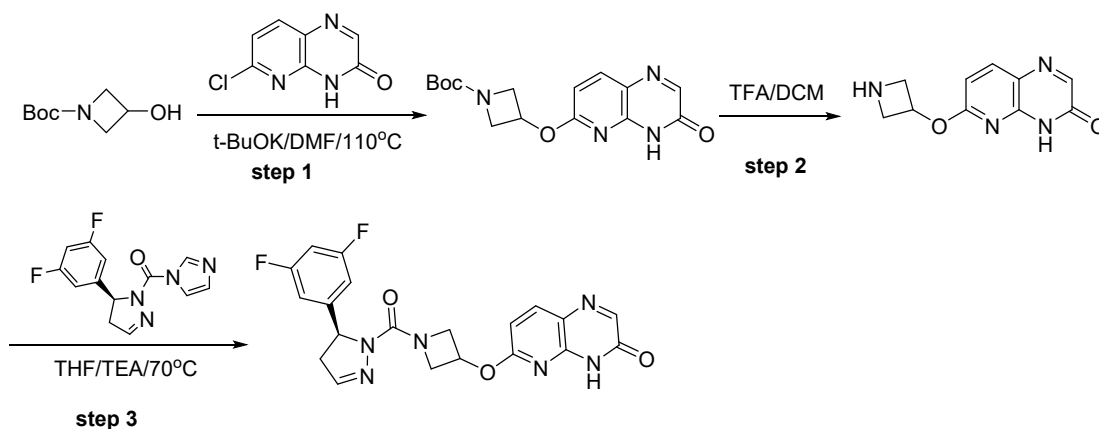
Paso 3. El residuo anterior se disolvió en 2 ml de THF. Se añadieron 0,2 ml de TEA. Se añadió (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (25 mg, 0,09 mmol). Se removió a 70°C por 16 hrs. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante Prep-TLC (PE / EA = 1/1) para dar 12 mg del compuesto del título 254 en forma de aceite marrón. Rendimiento: 33,8%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,81 (dd, J = 0,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,06-7,11 (m, 1 H), 6,73-6,78 (m, 3 H), 6,66-6,71 (m, 1H), 5,27 (dd, J = 6.4, 12.0 Hz, 1H), 4,79-4,88 (m, 1H), 4,66-4,75 (m, 1H), 4,58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,95-3,98 (m, 1 H), 3,34 (dd, J = 12,4, 18,8 Hz, 1 H), 2,68 (dd, J = 6,8, 18,8 Hz, 1 H). LC-MS (ESI): m / z calculado para C₁₈H₁₅F₄N₅O 393,4, encontrado 394,3 [M + H]⁺.

Compuesto 255: (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((2,4-difluorofenil) amino) azetidina-1-il) metanona



El compuesto del título 255 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 254. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7,63 - 7,55 (m, 1H), 6,85 - 6,81 (m, 2H), 6,80 - 6,73 (m, 2H), 6,70 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,37 - 6,33 (m, 1H), 5,31 (dd, J = 12,2, 6,5 Hz, 1H), 5,05-4,81 (m, 4H), 3,38 (ddd, J = 18,6, 12,2, 1,7 Hz, 1H), 2,72 (ddd, J = 18,6, 6,5, 1,7 Hz, 1H). CL-EM (m/z) 393,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

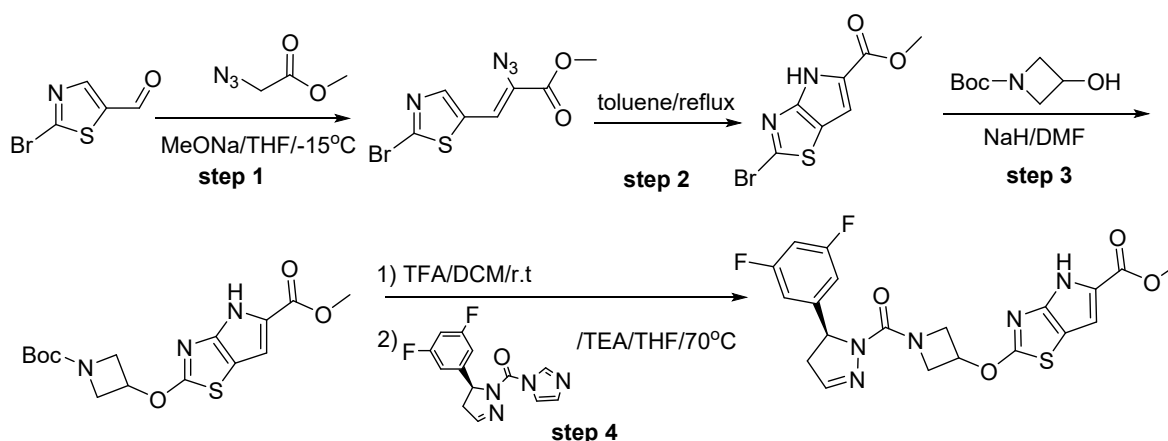
Compuesto 256: (S) -6 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-il) oxi) pirido [2, 3-b] pirazin-3 (4H) -ona



Paso 1. Se disolvieron 6-cloropirido [2,3-b] pirazin-3 (4H) -ona (80 mg, 0,44 mmol) y 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (76,3 mg, 0,44 mmol) en 2 ml de DMF. Se añadió t-BuOK (74 mg, 0,66 mmol). Se removió a 110°C por 16 hrs. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante Prep-TLC (EA) para dar 100 mg de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 71,5%. CL-EM (m/z): 319,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Pasos 2 y 3. El compuesto del título 256 se preparó con un rendimiento del 12,9% a partir de 6- (azetidín-3-iloxi) pirido [2,3-b] pirazin-3 (4H) -ona y (s) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 62. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): δ 9,63 (brs, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,75-6,80 (m, 4H), 6,66 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,38-5,44 (m, 1H), 5,32 (dd, J = 6,4, 12,8 Hz, 1H), 4,59-4,68 (m, 2H), 4,26-4,29 (m, 1H), 4,17-4,20 (m, 1H), 3,36 (dd, J = 12,0, 18,4 Hz, 1H), 2,69 (dd, J = 6,4, 18,8 Hz, 1H). CL-EM (IEN): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ 426,4, encontrado 427,5 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 257: metil (S) -2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -4H- pirrolo [2,3-d] tiazol-5-carboxilato



Paso 1. Se añadieron lentamente 11,57 ml de MeONa en solución de MeOH (5,4 M, 62,5 mmol) a la mezcla de 2-bromotiazol-5-carbaldehído (3 g, 15,625 mmol) y 2-azidoacetato de metilo (7,2 g, 62,61 mmol) en 80 ml. THF a -15°C . Se removió a -15°C por 2 hrs. Se sentó. Se añadió una solución de NH_4Cl para detener la reacción y se extrajo con EtOAc (100 ml X 3). Se secó con Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (PE / EA = 3/1) para dar 680 mg de (Z) -2-azido-3- (2-bromotiazol-5-il) acrilato de metilo como amarillo claro sólido. Rendimiento: 15%. CL-EM (m / z) 289,2 [M + H]⁺.

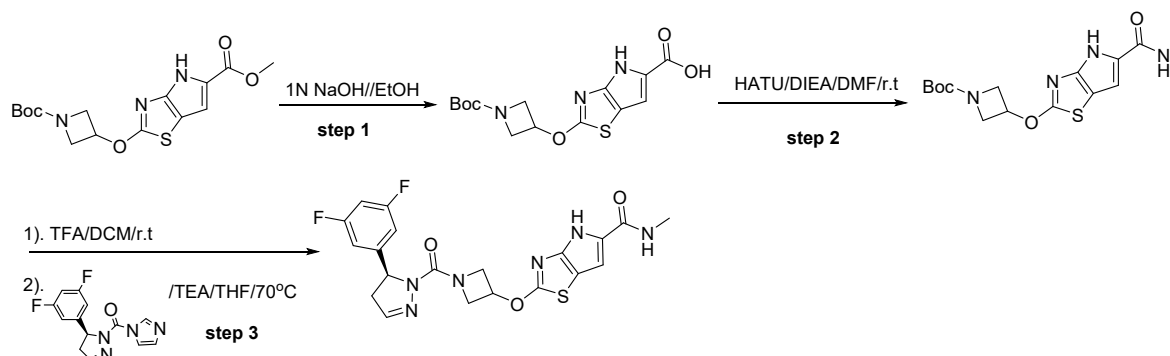
Paso 2. Se añadió lentamente (Z) -2-azido-3- (2-bromotiazol-5-il) acrilato de metilo (680 mg, 2,28 mmol) en 3 ml de tolueno a la solución de tolueno a reflujo. Se agitó a reflujo durante otras 2 horas. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (PE / EA = 4/1) para dar 585 mg de 2-bromo-4H-pirrolo [2,3-d] tiazol-5-carboxilato de metilo como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 98,2%. CL-EM (m / z) 261,1 [M + H]⁺.

Paso 3. Se disolvió 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (199,6 mg, 1,156 mmol) en 5 ml de DMF. Se añadió NaH (97,1 mg, 2,43 mmol) en porciones a t.a. Se debe dejar que se revuelva a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió a la solución 2-bromo-4H-pirrolo [2,3-d] tiazol-5-carboxilato de metilo (150 mg, 0,577 mmol) en 3 ml de DMF. Se debe remover a 80°C durante 3 h. Se añadió agua para apagar la reacción y se extrajo con EtOAc (20 ml X 3). El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (PE / EA = 3/1) para dar 140 mg de metil 2 - ((1- (terc-butoxicarbonil) azetidin-3-il) oxi) -4H-pirrolo [2 , 3-d] tiazol-5-carboxilato como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 68,7%. CL-EM (m / z) 298,2 [M + H-56]⁺.

Paso 4. Se disolvió 2 - ((1- (terc-butoxicarbonil) azetidín-3-il) oxi) -4H-pirrolo [2,3-d] tiazol-5-carboxilato de metilo (80 mg, 0,227 mmol) en 2 ml de DCM. Se agregaron lentamente 2 ml de

DCM / TFA (1/1) a la solución a 0°C. Se debe revolver a temperatura ambiente durante 1h. El disolvente se evaporó a sequedad y se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 254,1 [M + H]⁺. El residuo anterior se disolvió en 3 ml de THF. (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (65 mg, 0,235 mmol) y 0,2 ml de TEA fueron agregados. Dejar remover a 70°C por 32 hrs. El disolvente se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 47 mg del compuesto del título 257 en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 44,9%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 9,19 (s, 1 H), 6,98 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,66-6,79 (m, 4 H), 5,43-5,48 (m, 1 H), 5,27 (dd, J = 6,4, 12,4 Hz, 1 H), 4,55-4,62 (m, 2 H), 4,33 (dd, J = 2,0, 10,4 Hz, 1 H), 4,26 (dd, J = 2,4, 10,8 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,35 (ddd, J = 1,6, 12,0, 13,6 Hz, 1 H), 2,69 (ddd, J = 1,6, 6,4, 8,4 Hz, 1 H). CL-EM (IEN): m / z calculado para C₂₀H₁₇F₂N₅O₄S 461,4, encontrado 462,5 [M + H]⁺.

Compuesto 258: (S) -2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -N-metilo -4H-pirrolo [2,3-d] tiazol-5-carboxamida

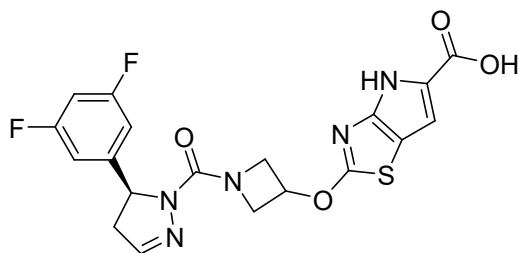


Paso 1. Se suspendió 2 - ((1- (terc-butoxicarbonil) azetidin-3-il) oxi) -4H-pirrolo [2,3-d] tiazol-5-carboxilato de metilo (300 mg, 0,85 mmol) en 8 ml de EtOH. Se añadieron 6 ml de NaOH 1N. Se deja agitar a 60°C bajo nitrógeno durante 7 hrs. El disolvente se evaporó a sequedad y se ajustó a PH = 5 con HCl 1N. El sólido de amaranto se filtró y se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. Cantidad: 100 mg. Rendimiento: 34,7%. CL-EM (m / z) 339,9 [M + H]⁺

Paso 2: el producto se preparó en un campo del 60% a partir de ácido 2 - ((1- (terc-butoxicarbonil) azetidin-3-il) oxi) -4H-pirrolo [2,3-d] tiazol-5-carboxílico y clorhidrato de metilamina por acoplamiento reacción usando HATU.

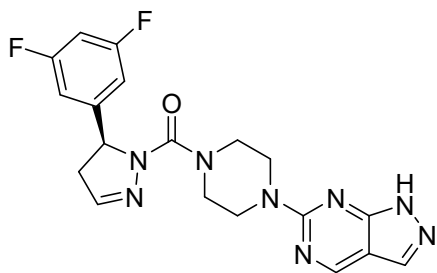
Paso 3: El compuesto del título 67 se preparó con un rendimiento del 25,6% a partir de 2- (azetidin-3-iloxi) -N-metil-4H-pirrolo [2,3-d] tiazol-5-carboxamida y (S) - (5- (3, 5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 258. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 9,49 (sa, 1 H), 6,67-6,78 (m, 4 H), 6,58 (s, 1 H), 5,41-5,52 (m, 1 H), 5,27 (dd, J = 5,6, 12,0 Hz, 1 H), 4,51-4,64 (m, 2H), 4,22-4,36 (m, 2H), 3,34 (dd, J = 12,0, 17,6 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,69 (dd, J = 6,8, 18,4 Hz, 1H). LC-MS (ESI): m / z calculado para C₂₀H₁₈F₂N₆O₃S 460,5, encontrado 461,4 [M + H]⁺.

Compuesto 259: (S) -2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-il) oxi) -4H-pirrólo Ácido [2,3-d] tiazol-5-carboxílico



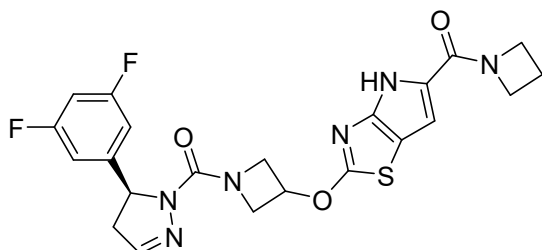
Metil (S) -2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-il) oxi) -4H-pirrólo [2 3-d] tiazol-5-carboxilato (28 mg, 0,06 mmol), se disolvió en 2 ml de MeOH. Se añadió NaOH 1 N (1 ml). Déjalo remover a 60°C por 10 hrs. El disolvente se evaporó a sequedad y se disolvió con H₂O. Se ajustó a PH = 5 con HCl 1N. El sólido marrón se filtró y sin purificación adicional para dar el compuesto del título 259. Cantidad: 10 mg, rendimiento: 37%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 6,97 (s, 1 H), 6,74-6,77 (m, 1 H), 6,63-6,72 (m, 3 H), 5,39-5,44 (m, 1 H), 5,19- 5,25 (m, 1 H), 4,45-4,65 (m, 2 H), 4,20-4,33 (m, 2 H), 3,25-3,35 (m, 1 H), 2,62-2,70 (m, 1 H). CL-EM (IEN): m / z calculado para C₁₉H₁₅F₂N₅O₄S 447,2, encontrado 448,3 [M + H]⁺.

Compuesto 260: (S) - (4- (1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-il) piperazin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro- 1H-pirazol-1-il) metanona



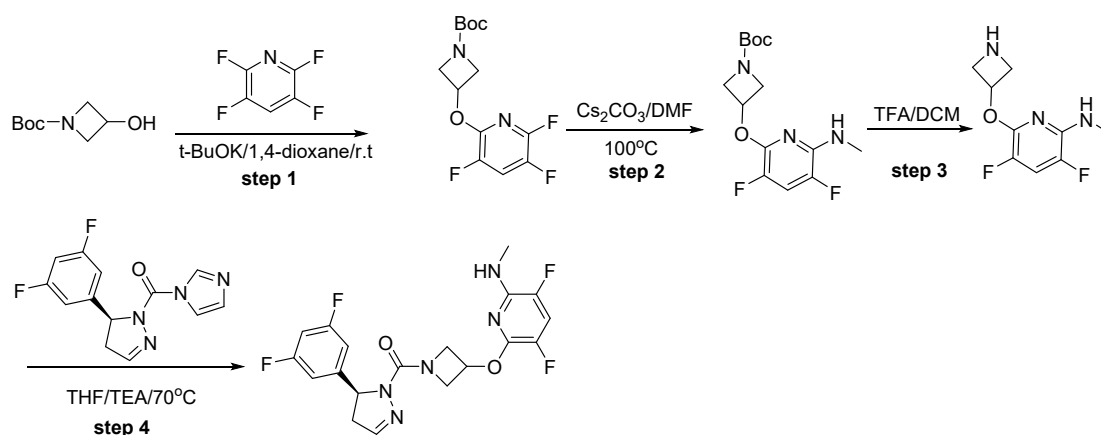
(S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin-1-il) metanona (100 mg, 0,34 mmol) y 6-cloro-1H -pirazolo [3,4-d] pirimidina (57,8 mg, 0,37 mmol) se disolvieron en 2 ml de DMF. Se añadieron 0,5 ml de DIEA. Dejar remover a 150°C en microondas durante 40 min. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante prep-TLC (PE / EA = 1/2) para dar 56 mg del compuesto del título 260 como un sólido blanco. Rendimiento: 39,9%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11,41 (sa, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 6,75-6,96 (m, 3 H), 6,60-6,72 (m, 1 H) , 5,36 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,87-3,97 (m, 2H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,60-3,75 (m, 2H), 3,32 (dd, J = 8,4, 17,2 Hz, 1 H), 2,68 (dd, J = 8,8, 17,2 Hz, 1 H). Masa (ESI): m / z calculado para C₁₉H₁₈F₂N₈O 412,4, encontrado 413,3 [M + H]⁺.

Compuesto 261: (S) -azetidin-1-ilo (2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-ilo) oxi) -4H-pirrolo [2,3-d] tiazol-5-il) metanona



El compuesto del título 261 se preparó con un rendimiento del 46% a partir de azetidina y (S) - 2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin- Cloruro de 3-il) oxi) - 4H-pirrolo [2,3-d] tiazol-5-carbonilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 67. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): δ 9,47 (brs, 1H), 6.74-6.78 (m, 3H), 6.67-6.72 (m, 1H), 6.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.43-5.48 (m, 1H), 5.27 (dd, $J = 6.4, 12.0$ Hz, 1 H), 4,52-4,65 (m, 2 H), 4,35-4,46 (m, 2 H), 4,17-4,34 (m, 4 H), 3,34 (ddd, $J = 1,6, 12,4, 14,0$ Hz, 1 H), 2,69 (ddd, $J = 1,6, 6,4, 8,4$ Hz, 1 H), 2,38-2,47 (m, 2 H). CL-EM (IEN): m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 486,5, encontrado 487,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Compuesto 262: (S) - (3 - ((3,5-difluoro-6- (metilamino) piridin-2-il) oxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4, 5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



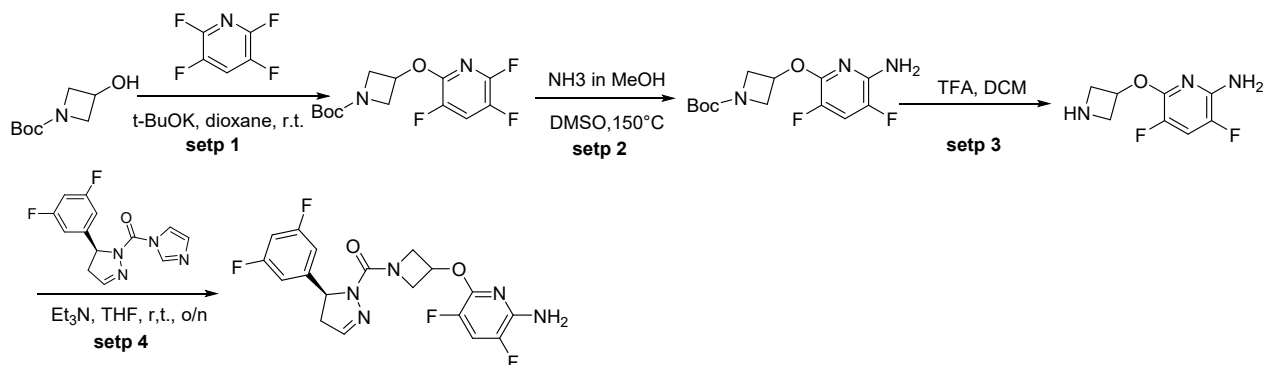
Paso 1. Se mezclaron 2,3,5,6-tetrafluoropiridina (350 mg, 2,32 mmol) y 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (441 mg, 2,55 mmol) y t-BuOK (415,6 mg, 3,70 mmol) en 10 ml. 1,4-dioxano. Dejar agitar a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua y se extrajo con EtOAc (30 ml X 3). El disolvente se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (PE / EA = 85/15) para dar 460 mg de 3 - ((3,5,6-trifluoropiridin-2-il) oxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 63,9%. CL-EM (m/z) 305,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Paso 2. 3 - ((3,5,6-trifluoropiridin-2-il) oxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,66 mmol), clorhidrato de metilamina (48,8 mg, 0,73 mmol) y Cs₂CO₃ (427,6 mg, 1,316 mmol) se mezclaron en 5 ml de DMF. Dejar remover a 100°C por 16 hrs. Se añadió agua y se extrajo con EtOAc (30 ml X 3). El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante Prep-TLC (PE / EA = 4/1) para dar 170 mg de terc-butil 3 - ((3,5-difluoro-6- (metilamino) piridin-2-il) oxi) azetidina-1-carboxilato como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 81,8%. CL-EM (m / z) 317,1 [M + H]⁺.

Paso 3. Se disolvió 3 - ((3,5-difluoro-6- (metilamino) piridin-2-il) oxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,316 mmol) en 2 ml de DCM. Se añadieron lentamente 2 ml de DCM / TFA (1/1) a la solución a 0°C. Dejar que revuelva a temperatura ambiente durante 1h. El disolvente se evaporó a sequedad y se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 217,2 [M + H]⁺.

Paso 4. El residuo anterior se disolvió en 2 ml de THF. Se añadieron 0,2 ml de TEA. Se añadió (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (87 mg, 0,315 mmol). Dejar remover a 70°C por 16 hrs. El disolvente se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante Prep-TLC (PE / EA = 1/1) para dar 80 mg del compuesto del título 262 en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 59,8%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,74-6,79 (m, 3 H), 6,66-6,71 (m, 1 H), 5,32-5,37 (m, 1H), 5,28 (dd, J = 6.4, 12.0 Hz, 1H), 4,51-4,59 (m, 2H), 4,31 (dd, J = 4.8, 10.4 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 4.0, 10.4 Hz, 1 H), 3,34 (ddd, J = 2,0, 12,4, 14,0 Hz, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 2,69 (ddd, J = 2,0, 6,8, 8,4 Hz, 1 H). LC-MS (ESI): m / z calculado para C₁₉H₁₇F₄N₅O₂ 423,4, encontrado 424,3 [M + H]⁺.

Compuesto 263: (S) - (3 - ((6-amino-3,5-difluoropiridin-2 il) oxi) azetidina-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro- 1H-pirazol-1-il) metanona



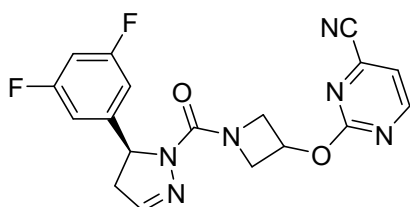
Paso 1: Se añadió t-BuOK (882 mg, 7,8 mmol) a terc-butil 3 - ((3,5,6-trifluoropiridin-2-il) oxi) azetidina-1-carboxilato a una solución de 2,3,5- trifluoropiridina (795 mg, 5,2 mmol) y 3-hidroxi azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 5,8 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml). La

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta dar un residuo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo / EtOAc = 5/1) para dar el compuesto del título (1,1 g, rendimiento del 45%) como un sólido blanco. CLEM (EN, m / z): 305,3 [M + H]⁺.

Paso 2: 3 - ((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il) oxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo A una solución de 3 - ((3,5,6-trifluoropiridin-2-ilo) de terc-butilo) oxi) azetidina-1-carboxilato (3,4 g, 11,2 mmol) en DMSO (30 ml) y se añadió NH₃ en MeOH (20 ml, 7 M). La mezcla se agitó a 150 ° C durante la noche. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (2,0 g, 62%) como un sólido amarillo. (ES, m / s): 302,1 [M + H]⁺.

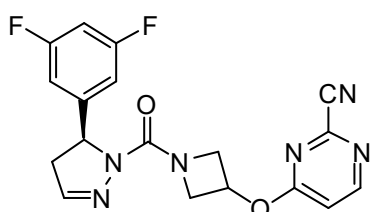
Pasos 3 y 4: El compuesto del título 72 se preparó con un rendimiento del 5% (dos etapas) a partir de la sal de TFA de 6- (azetidina-3-iloxi) -3,5-difluoropiridin-2-amina y (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona según el producto descrito para el compuesto 62. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,15 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,80 - 6,62 (m, 4 H), 5,31 - 5,23 (m, 2 H), 4,56-4,49 (m, 2 H), 4,27-4,17 (m, 2 H), 3,76 (sa, 2 H), 3,34 (ddd, J = 18,6, 12,2, 1,5 Hz, 1 H), 2,68 (ddd, J = 18,5, 6,5, 1,6 Hz, 1 H). Rendimiento: 5% (5 mg), LCMS (ES, m / z): 410,1 [M + H]⁺

Compuesto 264: (S) -2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidina-3-il) oxi) pirimidina-4- carbonitrilo



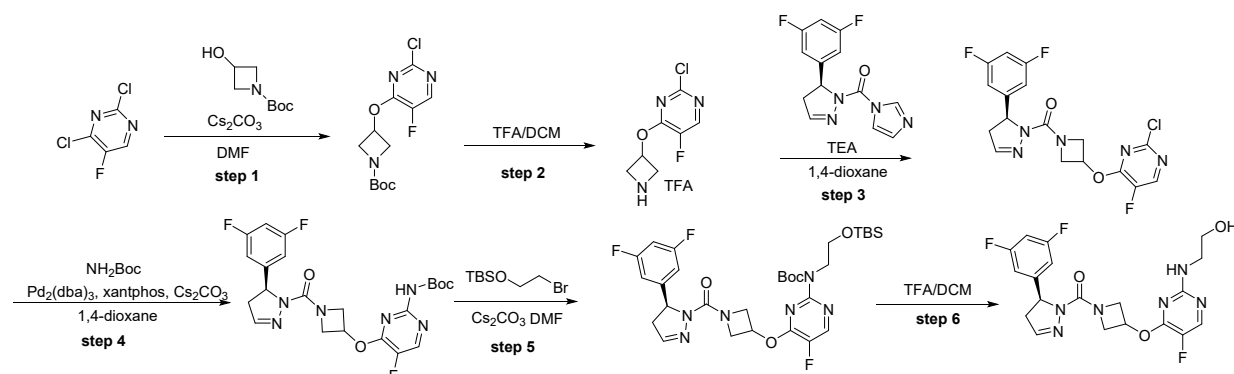
El compuesto del título 264 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 256. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,77 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,77 - 6,73 (m, 2 H), 6,69 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 5,39 (tt, J = 6,6, 4,2 Hz, 1 H), 5,28 (dd, J = 12,2, 6,5 Hz, 1 H), 4,66 - 4,52 (m, 2 H), 4,34 - 4,19 (m, 2 H), 3,35 (ddd, J = 18,6, 12,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,69 (ddd, J = 18,6, 6,5, 1,7 Hz, 1H). CL-EM (m / z): 385,2 [M + H]⁺.

Compuesto 265: (S) -4 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidina-3-il) oxi) pirimidina-2- carbonitrilo



El compuesto del título 265 se sintetizó de una manera análoga a la preparación del compuesto 256. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.57 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6.76 - 6.73 (m, 2H), 6.70 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 5.45 (tt, J = 6,6, 4,1 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 12,2, 6,3 Hz, 1H), 4.71 - 4.55 (m, 2H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 3.36 (ddd, J = 18,7, 12,2, 1,7 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 18,6, 6,4, 1,7 Hz, 1H). CL-EM (m/z): 385,2 [M+H]⁺.

Compuesto 266: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((5-fluoro-2 - ((2-hidroxietil) amino) pirimidin-4-il) oxi) azetidin-1-il) metanona



Paso 1. Preparación de 3 - ((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) oxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. Se añadió 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (5 g, 29,9 mmol) a una solución de Cs₂CO₃ (19,5 g, 59,9 mmol) en DMF (100 ml) y 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,7 g, 32,9 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc / H₂O (50 ml / 50 ml) 3 veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE / EA = 5/1) para dar terc-butil 3 - ((2-cloro-5-fluoropirimidin-4 -il) oxi) azetidina-1-carboxilato (3,9 g) como un aceite incoloro (43%). CL-EM (IEN) m / z [M + H]⁺: 304,1.

Paso 2. Preparación de 4- (azetidin-3-iloxi) -2-cloro-5-fluoropirimidina. Se añadió TFA (5 ml) a una solución de 3 - ((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) oxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,9 g, 12,9 mmol) en DCM (10 ml). la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. luego se evaporó el disolvente a vacío para dar 5,2 g de 4- (azetidin-3-iloxi) -2-cloro-5-fluoropirimidina como un aceite incoloro (crudo). CL-EM (IEN) m / z [M + H]⁺: 204,1.

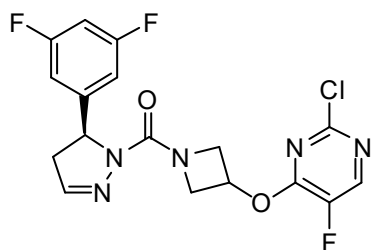
Paso 3. Preparación de (S) - (3 - ((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) oxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H- pirazol-1-il) metanona. Se añadió (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (3,23 g, 11,7 mmol) a una solución de 4- (azetidin-3-iloxi) -2-cloro-5-fluoropirimidina y TEA (3,55 g, 35,1 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml).

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo de aceite se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE / EA = 1/1) para dar 4,35 g de (S) - (3 - ((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) oxi) azetidin-1 -il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona como un aceite amarillo (90%). CL-EM (IEN) m / z [M + H]⁺: 412,1.

Paso 4. Preparación de terc-butil (S) - (2 - ((terc-butildimetilsilil) oxi) etil) (4 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H -pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -5-fluoropirimidin-2-il) carbamato. Se añadió (2-bromoetoxi) (terc-butil) dimetilsilano (29,1 mg, 0,122 mmol) a una solución de Cs₂CO₃ (66,5 mg, 0,204 mmol) en DMF (1 ml) y (3-01) (50 mg, 0,102 mmol) fue añadido. La mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc / H₂O (50 ml / 50 ml) 3 veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para dar terc-butil (S) - (2 - ((terc-butildimetilsilil) oxi) etil) (4 - ((1- (5- (3, 5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -5-fluoropirimidin-2-il) carbamato (60 mg) como un aceite amarillo.

Paso 5. Preparación de (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((5-fluoro-2 - ((2-hidroxietilo)) amino) pirimidin-4-il) oxi) azetidin-1-il) metanona. Se añadió TFA (5 ml) a una solución de terc-butil (S) - (2 - ((terc-butildimetilsilil) oxi) etil) (4 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4, 5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -5-fluoropirimidin-2-il) carbamato (60 mg, 0,092 mmol) en DCM (10 ml). la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante pre-HPLC para dar 16 mg del compuesto del título 266: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((5-fluoro-2 - ((2-hidroxietil) amino) pirimidin-4-il) oxi) azetidin-1-il) metanona (40%). CL-EM (IEN) m / z [M + H]⁺: 437,2 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,85 - 6,64 (m, 4 H), 5,50 (s, 1 H), 5,27 (dd, J = 12,1, 6,4 Hz, 1 H), 4,60 (ancho, 2 H), 4,38-4,26 ((m, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,41-3,33 (m, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 1H).

Compuesto 267: (S) - (3 - ((2-cloropirimidin-4-il) oxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1 -il) metanona

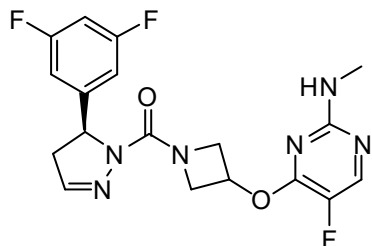


El compuesto del título 267 se sintetizó de la manera en que se preparó el compuesto 75. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,25 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,79 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,78 - 6,73 (m, 2 H), 6,69 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 5,50 (tt, J = 6,7, 4,1 Hz, 1 H), 5,27 (dd, J = 12,2, 6,5 Hz, 1 H)

), 4.69 - 4.54 (m, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 3.36 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.6, 6.5, 1.7 Hz, 1H). CL-EM (m / z): 412,1 [M + H]⁺.

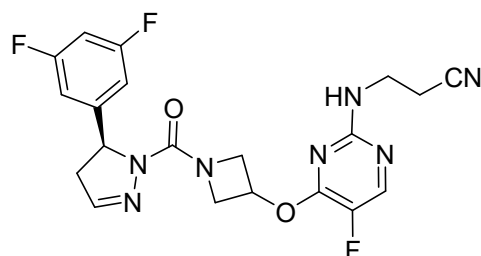
Compuesto 268: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((5-fluoro-2-(metilamino) pirimidin-4- il) oxi) azetidin-1-il) metanona

El compuesto del título 268 se sintetizó con un rendimiento del 68% a partir del compuesto 267 y metilamina de manera similar a la preparación del compuesto 266.



RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,25 - 10,01 (ancho, 1 H), 7,80 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 6,82 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,78 - 6,73 (m, 2H), 6,70 (tt, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5,54 (tt, J = 6.7, 4.1 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 4,68 - 4,55 (m, 2H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 1H), 3,37 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,72 (ddd, J = 18,7, 6,4, 1,7 Hz, 1 H). CL-EM (m / z): 407,2 [M + H]⁺.

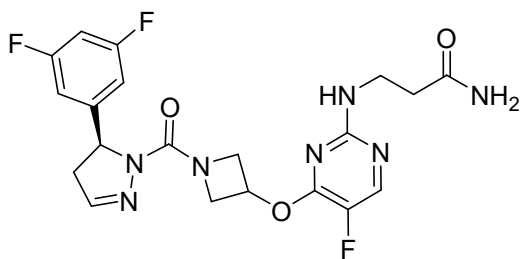
Compuesto 269: (S) -3 - ((4 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -5-fluoropirimidin-2-il) amino) propanonitrilo



El compuesto del título 269 se preparó de manera análoga a la preparación de 266. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,80 - 6,61 (m, 3H), 5,68 - 5,57 (m, 1H), 5,30 (dd, J = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 4,76-4,62 (m, 2H), 4,51 - 4,30 (m, 2H), 3,84-3,77 (m, 2 H), 3,45-3,30 (m, 1 H), 2,81 - 2,64 (m, 3 H).

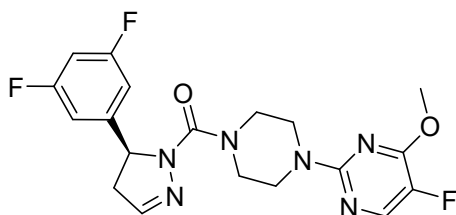
CL-EM (m / z) 446,3 (M + H⁺), rendimiento 12,4%

Compuesto 270: (S) -3 - ((4 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -5-fluoropirimidin-2-il) amino) propanamida



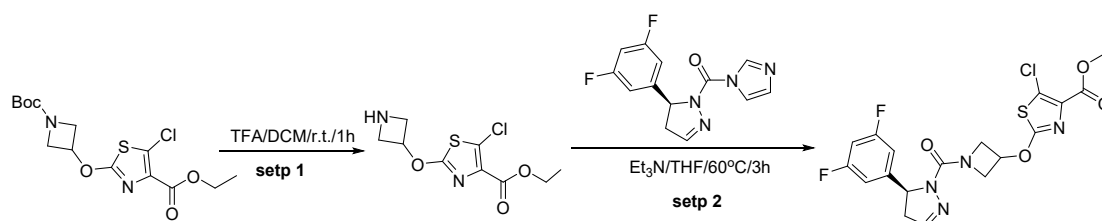
El compuesto del título 270 se preparó a partir del compuesto 269 mediante reacción de hidrólisis usando una solución 1 N de NaOH. Rendimiento 48,2%. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,95 (s, 1 H), 6,78 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,77-6,71 (m, 2 H), 6,71 - 6,65 (m, 1 H), 5,74 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.39-5.32 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 4.61-4.47 (m, 2H), 4.36 - 4.09 (m, 2H), 3,64 (q, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,40-3,29 (m, 1 H), 2,73-2,64 (m, 1 H), 2,50 (t, J = 6,0 Hz, 2 H). CL-EM (m/z) 464,3 ($M + H^+$).

Compuesto 271: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4- (5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-il) piperazin- 1-il) metanona



(S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin-1-il) metanona (100 mg, 0,34 mmol) y 2-cloro-5 -fluoro-4-metoxipirimidina (60,8 mg, 0,37 mmol) se disolvieron en 2 ml de 1,4-dioxano. Se añadió ácido p-toluenosulfónico (11,7 mg, 0,068 mmol). Dejar agitar a 100°C bajo un tubo sellado durante 16 hrs. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante prep-TLC (PE / EA = 1/2) para dar 35 mg del compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 24,5%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): δ 7,96 (s, 1 H), 6,81-6,85 (m, 3 H), 6,69 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,33 (t, J = 10,8 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,70-3,87 (m, 6 H), 3,58-3,64 (m, 2 H), 3,32 (dd, J = 12,0, 18,4 Hz, 1 H), 2,68 (dd, J = 10,4, 18,4 Hz, 1 H). Masa (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ 420,4, encontrado 421,5 [$M + H$] $^+$.

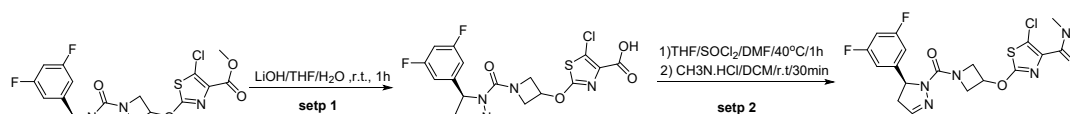
Compuesto 272: etil (S) -5-cloro-2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) tiazol-4-carboxilato



Paso 1: A una solución de 2 - ((1- (terc-butoxicarbonil) azetidin-3-il) oxi) -5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (240 mg, 0,7 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró al vacío para dar 2- (azetidin-3-iloxi) -5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (174 mg en bruto) como sal de TFA. que se usó para el siguiente paso directamente.

Paso 2: A una solución de (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (183 mg, 0,7 mmol) y 2- (azetidin-3-iloxi) -5-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (174 g bruto, 0,7 mmol) en THF (5 ml) se añadió Et₃N (0,5 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 3 h. Cuando se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta un residuo. El producto bruto se purificó por pre-TLC (éter de petróleo / EtOAc = 1/1) para dar el compuesto del título (220 mg, 74% de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (EN, m / z): 471,1 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,84 - 6,55 (m, 4H), 5,53-5,51 (m, 1H), 5,33 (dd, J = 5,2, 16,4 Hz, 1H), 4,63-4,47 (m, 2H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,33 - 4,06 (m, 2 H), 3,34 (ddd, J = 18,6, 12,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,69 (ddd, J = 18,6, 6,5, 1,7 Hz, 1 H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Compuesto 273: (S) -5-cloro-2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -N-metiltiazol-4-carboxamida

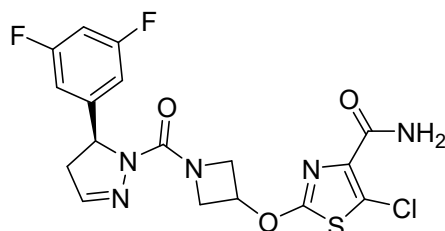


Paso 1: a una solución de etil (S) -5-cloro-2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3- il) oxi) tiazol-4-carboxilato (180 mg, 0,4 mmol) en THF (3 ml) se añadió una solución de LiOH (17 g, 0,4 mmol) en agua (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis de TLC mostró que la reacción se completó. El THF se evaporó al vacío y se añadió HCl 1 N para ajustar el pH <5, la mezcla se vertió en agua (20 ml) y luego se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentrado al vacío para dar (S) -5-cloro-2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) ácido oxi) tiazol-4-carboxílico como un sólido blanco (170 mg, crudo).

Paso 2: A una solución de (S) -5-cloro-2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) tiazol-4-carboxílico (50 mg, 0,11 mmol) en 10 ml de THF seco y se añadió DMF (cat.). SO₂Cl₂ (0,738 g, 6,42 mmol) y se añadió lentamente a la solución anterior a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h, luego se concentró al vacío para dar un residuo bruto. El residuo se disolvió en DCM (100 ml), se añadió clorhidrato de metilamina (13,5 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. luego se concentró al vacío para dar un producto crudo. El producto bruto se purificó mediante pre-TLC (éter de petróleo / EtOAc = 1/1) para dar el compuesto del título 273 (12 mg, 24%). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,90 (brs, 1H), 6,80 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,78 - 6,66 (m, 3H), 5,42-5,36 (m, 1H), 5,28 (dd, J = 6,4, 12,4 Hz, 1H), 4,57-4,52 (m, 2H), 4,32-4,20 (m, 2H), 3,36 (ddd, J = 18,4, 12,2, 1,6 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 3,6 Hz, 3 H), 2,71 (ddd, J = 18,4, 6,4, 1,6 Hz, 1 H). CLEM (EN, m / z): 456,9 [M + H]⁺.

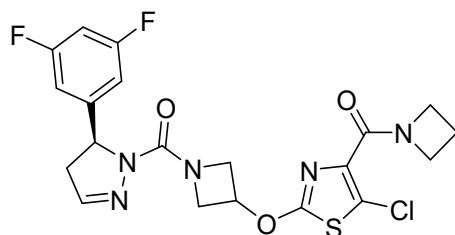
Compuesto 274: (S) -5-cloro-2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) tiazol-4-carboxamida

SN-115-14



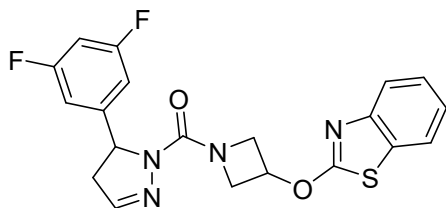
El compuesto del título 274 se preparó de una manera análoga a la preparación del compuesto 273. Rendimiento: 30%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,83 - 6,63 (m, 4H), 5,68 (brs, 1H), 5,42-5,36 (m, 1H), 5,33 (dd, J = 6,4, 12,4 Hz, 1H), 4,68 - 4,45 (m, 2 H), 4,39 - 4,11 (m, 2 H), 3,36 (ddd, J = 18,4, 12,4, 1,6 Hz, 1 H), 2,70 (ddd, J = 18,4, 6,4, 1,6 Hz, 1 H). CLEM (EN, m / z): 442,8 [M + H]⁺.

Compuesto 275:



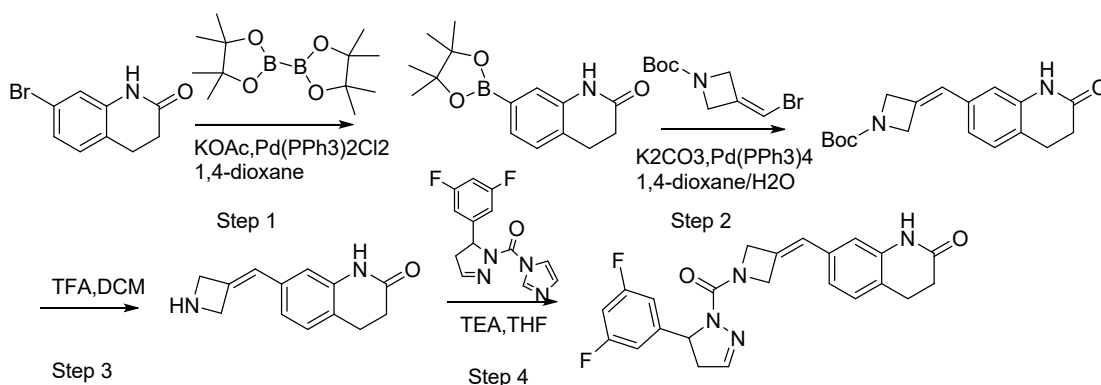
El compuesto del título 275 se preparó de manera análoga a la preparación de compuesto 273. RMN ¹H (400 MHz, cdcl₃) δ 6,87 - 6,65 (m, 4H), 5,38-5,33 (m, 1H), 5,27 (dd, J = 6,4, 12,0 Hz, 1H), 4,61 - 4,47 (m, 2H), 4,47 - 4,36 (m, 2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,25 - 4,10 (m, 3H), 3,36 (dd, J = 17,3, 12,3 Hz, 1H), 2,71 (ddd, J = 18,6, 6,5, 1,7 Hz, 1 H), 2,35-2,27 (m, 2 H). Rendimiento: 45% (12,1 mg). CLEM (EN, m / z): 482,1 [M + H]⁺.

Compuesto 276: (3- (benzo [d] tiazol-2-iloxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 276 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 203. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,67 (dddd, J = 7,9, 7,4, 1,2, 0,6 Hz, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 3H), 6,73 - 6,65 (m, 1H), 5,59 (dt, J = 6,6, 2,8 Hz, 1H), 5,37 - 5,19 (m, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,46 - 4,23 (m, 2 H), 3,43 - 3,25 (m, 1 H), 2,70 (dd, J = 18,5, 6,1 Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 414,6 [M + H]⁺.

Compuesto 277: 7 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-iliden) metil) -3,4-dihidroquinolin-2 (1H) -uno



Paso 1: Se disolvió 7-bromo-3,4-dihidroquinolin-2 (1H) -ona (100 mg, 0,44 mmol) en 5 ml de 1,4-dioxano seco, 4,4,4 ', 4', 5, 5,5 ', 5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (223 mg, 0,88 mmol) KOAc (130 mg, 1,32 mmol) Pd (PPh₃)₂Cl₂ (32 mg, 0,04 mmol), la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró para dar 7- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -3,4-dihidroquinolin-2 (1H) -ona, que se usó para el siguiente paso sin más purificación. CL-EM (m / z) 274,15 (M + H⁺).

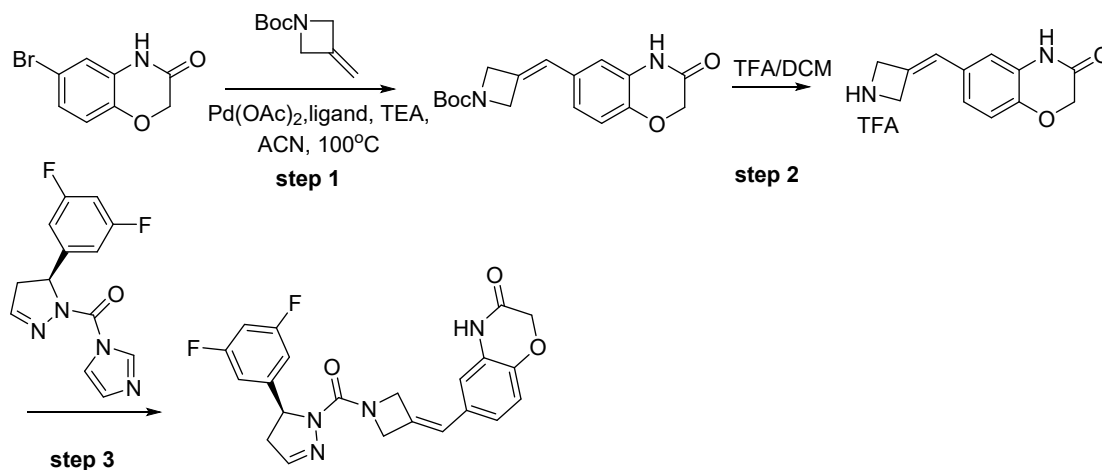
Paso 2: Se disolvió 7- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -3,4-dihidroquinolin-2 (1H) -ona (120 mg) en 5 ml de Se añadió 1,4-dioxano / H₂O, 3- (bromometilen) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,36 mmol) K₂CO₃ (150 mg, 1,08 mmol) Pd (PPh₃)₄ (83 mg,

0,072 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EA / PE = 1: 1) para dar 3 - ((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il) metilen) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (58 mg) como un sólido amarillo. CL-EM (m / z) 315,16 (M + H ⁺)

Paso 3: Se disolvió 3 - ((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il) metilen) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (58 mg, 0,18 mmol) en 3 ml de DCM, trifluoroacético. Se añadió ácido (210 mg, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se concentró para dar la sal de ácido trifluoroacético 7- (azetidin-3-ilidenmetil) -3,4-dihidroquinolin-2 (1H) -ona, que se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 215,15 (M + H ⁺).

Paso 4: 7- (azetidin-3-ilidenmetil) -3,4-dihidroquinolin-2 (1H) -ona y (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo) metanona (45 mg, 0,16 mmol) y TEA (0,4 ml) se disolvieron en THF (5 ml) y se agitaron a 65°C durante 6 h. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación por pre-HPLC para dar el compuesto del título 277 (0,6 mg, rendimiento del 0,8% en dos etapas). CL-EM (m / z) 423,16 (M + H ⁺). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,05 (s, 1 H), 7,14 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,80 - 6,64 (m, 3 H), 6,50 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.37 - 5.30 (m, 1H), 5.11-5.10 (m, 2H), 4.90-4.80 (m, 2H), 3.38 (dd, J = 18.6, 11.7 Hz, 1H) , 2,96 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,72 (dd, J = 18,6, 5,8 Hz, 1 H), 2,65 (m, J = 7,5 Hz, 2 H).

Compuesto 278: 6 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-iliden) metil) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona

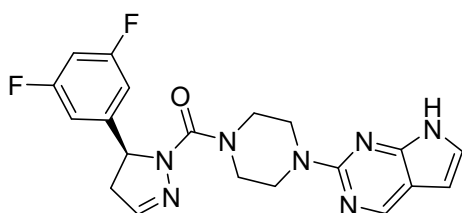


Paso 1: Se disolvió 6-bromo-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona (100 mg, 0,44 mmol) en 5 ml de ACN, 3-metileneazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (149 mg, 0,88 mmol). Se añadieron Pd (OAc) 2 (10 mg, 0,044 mmol), tris (2-metilfenil) fosfina (27 mg, 0,08 mmol) y TEA (133 mg, 1,32 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 3h. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó con (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EA / PE = 1: 1) para dar terc-butilo 3 - ((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-ilo) metilen) azetidina-1-carboxilato (100 mg). CL-EM (m / z) 316,14 (M + H⁺)

Paso 2: terc-butil 3 - ((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-ilo) metilen) azetidina-1-carboxilato (100 mg, 0,32 mmol) se disolvió en 6 ml de DCM, se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml), la mezcla se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se concentró para dar ácido 6- (azetidín-3-ilidenmetil) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona trifluoroacético, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 216,15 (M + H⁺)

Paso 3: 6- (azetidín-3-ilidenmetil) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona y (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro- 1H-pirazol-1-il) metanona (73 mg) y TEA (0,4 ml) se disolvieron en THF (10 ml) y se agitaron a 65°C durante 6 h. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 278 (15 mg, rendimiento del 8% en tres etapas). CL-EM (m / z) 425,13 (M + H⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,11 (tt, J = 9,4, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (brs, 1 H), 6,97 - 6,90 (m, 3 H), 6,76-6,74 (m, 2 H), 6,25 (sa, 1 H), 5,28 (dd, J = 12,2, 6,6 Hz, 1 H), 4,90 (sa, 2 H), 4,73 (sa, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,46 - 3,36 (m, 1 H), 2,66 - 2,60 (m, 1 H).

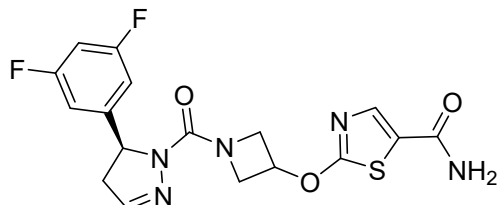
Compuesto 279: (S) - (4- (7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-2-il) piperazin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro- 1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 279 se preparó con un rendimiento del 3,9% a partir de 2-cloro-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina y (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H- pirazol-1-il) (piperazin-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 271. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,93 (brs, 1H), 8,62 (s, 1H), 6,91 (dd, J = 2,0, 3,6 Hz, 1 H), 6,80-6,86 (m, 3 H), 6,66-6,72 (m, 1 H), 6,37 (dd, J = 1,6, 4,0 Hz, 1 H), 5,35 (dd, J = 10,0, 11,6 Hz, 1 H), 3,90-3,96 (m, 2 H), 3,78-3,86 (m, 4 H), 3,65-3,71 (m, 2 H), 3,31 (ddd, J = 2, 11,6, 13,6 Hz, 1H), 2,68

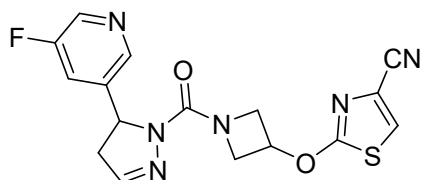
(ddd, J = 1,6, 10,0, 11,6 Hz, 1H). Masa (ESI): m / z calculado para C₂₀H₁₉F₂N₇O 411,4, encontrado 412,3 [M + H]⁺.

Compuesto 280: (S) -2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) tiazol-5- carboxamida



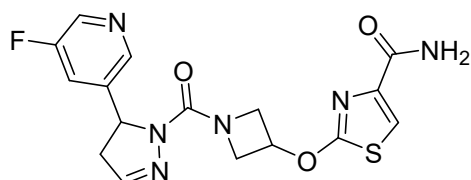
El compuesto del título 280 se preparó a partir de sal de ácido trifluoroacético de 2- (azetidin-3-iloxi) tiazol-5-carboxamida y (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol- 1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona según el producto descrito para el compuesto 203. CL-EM (m / z) 408,4 (M + H⁺) ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,54 (s , 1H), 6.78 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 2H), 6.72-6.66 (m, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 12.1 , 6.4 Hz, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.35 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.6, 6.5 , 1,8 Hz, 1 H).

Compuesto 281: 2 - ((1- (5- (5-fluoropiridin-3-il) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) tiazol-4-carbonitrilo



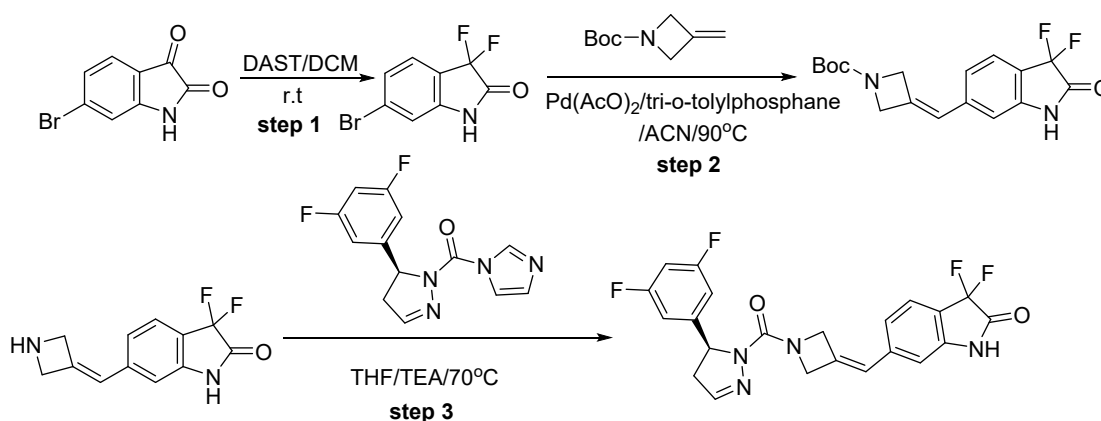
El compuesto del título 90 se preparó a partir de la sal del ácido 2- (azetidin-3-iloxi) tiazol-4-carbonitrilo trifluoroacético y (5- (5-fluoropiridin-3-il) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1- il) (1H-imidazol-1-il) metanona según el producto descrito para el compuesto 203. CL-EM (m / z) 373,4 (M + H⁺) CL-EM (m / z) 395,5 (M + H⁺) ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.43 (brs, 1H), 6.86 - 6.84 (m, 1H), 5.45 - 5.40 (m, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 4.57 (brs, 2H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.44 (ddd, J = 18.7, 12.3, 1.7 Hz, 1H), 2.76 (ddd, J = 18,7, 6,8, 1,7 Hz, 1 H).

Compuesto 282: (S) -2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) tiazol-4- carboxamida



El compuesto del título 282 se preparó a partir del compuesto 281 mediante reacción de hidrólisis usando NaOH 1N. 2 CL-CL-EM (m / z) 391,4 (M + H⁺). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,65 (s, 1 H), 6,81 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,77 - 6,73 (m, 2 H), 6,70 (tt, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 5,46 - 5,39 (m, 1H), 5,29 (dd, J = 12,2, 6,3 Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 2H), 4,37 - 4,23 (m, 2H), 3,37 (ddd, J = 18,7, 12,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,71 (ddd, J = 18,6, 6,4, 1,7 Hz, 1 H).

Compuesto 283: (S) -6 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-iliden) metil) -3,3 -difluoroindolin-2-ona



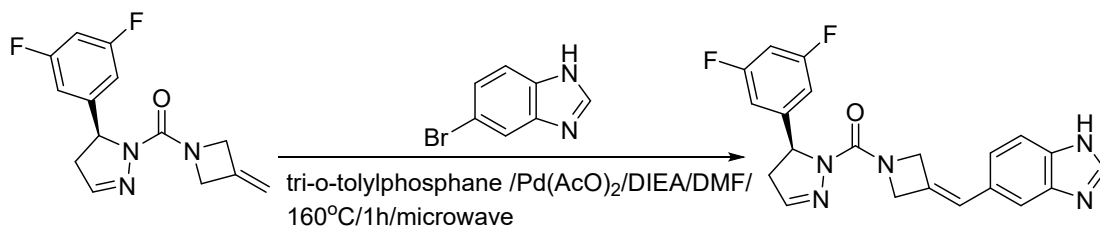
Paso 1. Se disolvió 6-bromoindolina-2,3-diona (1 g, 4,44 mmol) en 2 ml de DCM. Se añadió lentamente DAST (1,78 g, 11,04 mmol) a la suspensión a 0°C. Deje que se agite a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió agua para apagar la reacción y se extrajo con DCM (50 ml X 3). Las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron a sequedad y se purificaron mediante cromatografía en columna (PE / EA = 4/1) para dar 0,5 g de 6-bromo- 3,3-difluoroindolin-2-ona como un sólido rojo. Rendimiento: 45,6%. CL-EM (m / z) 249,1 [M + H]⁺.

Paso 2. Se disolvieron 6-bromo-3,3-difluoroindolin-2-ona (140 mg, 0,57 mmol) y 3-metileneazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (115 mg, 0,68 mmol) y DIEA (0,19 ml) en 5 ml de CH₃CN. Se añadieron Pd (AcO)₂ (12,8 mg, 0,057 mmol) y tri-*o*-tolilfosfano (35 mg, 0,115 mmol). Se deja agitar a 100°C bajo nitrógeno durante 16 hrs. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (PE / EA = 7/1) para dar 100 mg de terc-butil 3 - ((3,3-difluoro-2-oxoindolin-6-il) metilen) azetidina-1 -carboxilato como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 43,8%. CL-EM (m / z) 337,2 [M + H]⁺.

Paso 3. Se disolvió 3 - ((3,3-difluoro-2-oxoindolin-6-il) metilen) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,104 mmol) en 2 ml de DCM. Se añadieron lentamente 2 ml de DCM / TFA (1/1) a la solución a 0°C. Dejar que revuelva a temperatura ambiente durante 1h. El disolvente se evaporó a sequedad y se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM (m / z) 237,1 [M + H]⁺.

Paso 4. El residuo anterior se disolvió en 2 ml de THF. Se añadieron 0,2 ml de TEA. Se añadió (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (28,7 mg, 0,104 mmol). Dejar remover a 70°C por 16 hrs. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante Prep-TLC (PE / EA = 1/1) para dar 25 mg del compuesto 283 del título como un sólido blanco. Rendimiento: 53%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 8.86 (brs, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83-6.88 (m, 2 H), 6.73 6.79 (m, 2H), 6.61-6.67 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.43 (dd, J = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 4.94-5.09 (m, 4H), 3.41 (ddd, J = 1,6, 12,4, 13,6 Hz, 1 H), 2,70 (ddd, J = 1,6, 6,4, 7,6 Hz, 1 H). LC-MS (ESI): m / z calculado para C₂₂H₁₆F₄N₄O₂ 444,4, encontrado 445,3 [M + H]⁺.

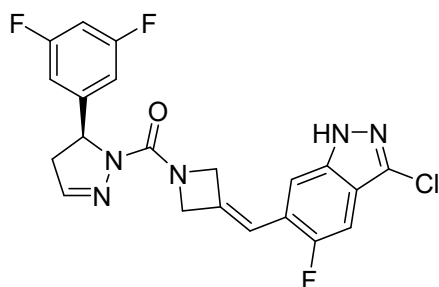
Compuesto 284: (S) - (3 - ((1H-benzo [d] imidazol-5-il) metilen) azetidina-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H -pirazol-1-il) metanona



Fue añadido 6-bromo-1H-benzo [d] imidazol (8,5 mg, 0,043 mmol) y (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 -metileneazetidina-1-il) metanona (10 mg, 0,036 mmol). Se añadieron Pd (AcO)₂ (5 mg) y tri-*o*-tolilfosfano (1,8 mg, 0,006 mmol). Se agregaron 0.2 mL de DIEA. Dejar remover a 160°C en microondas durante 1h. El disolvente se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM / MeOH = 92/8) para dar el compuesto del título 284 como un sólido naranja (6 mg, 42,4%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

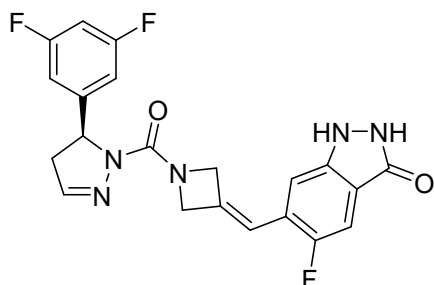
(ppm): δ 8,64 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 6,64-6,70 (m, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,35 (dd, J = 6,4, 8,4 Hz, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 3,39 (dd, J = 12,8, 18,0 Hz, 1 H), 2,71 (dd, J = 6,8, 18,0 Hz, 1 H).
CL-EM (IEN): m / z calculado para C₂₁H₁₇F₂N₅O 393,4, encontrado 394,3 [M + H]⁺.

Compuesto 285: (S) - (3 - ((3-cloro-5-fluoro-1H-indazol-6-il) metilen) azetidín-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5 -dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



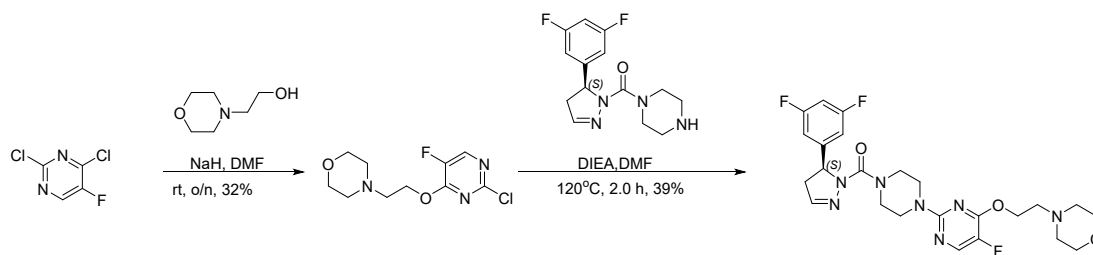
El compuesto del título 285 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 284. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,71-7,68 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,85 - 6,79 (m, 2 H), 6,59 (s, 1 H), 5,30 (dd, J = 12,0, 8,0 Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 4,89 (s, 2 H), 3,48 - 3,40 (m, 1 H), 2,74-2,68 (m, 1 H).

Compuesto 286: (S) -6 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-iliden) metil) -5-fluoro -1H-3H-indazol-3-ona



El compuesto del título 286 se sintetizó de manera análoga a la preparación del compuesto 284 ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,37 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 6,85 - 6,79 (m, 3 H), 6,58 (s, 1 H), 5,30 (dd, J = 12,0, 4,0 Hz, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,89 (s, 2 H), 3,48 - 3,40 (m, 1 H), 2,74-2,67 (m, 1 H).

Compuesto 287: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4- (5-fluoro-4- (2-morfolinoetoxi) pirimidin-2 -il) piperazin-1-il) metanona

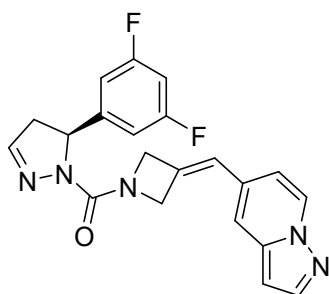


Paso 1: Se disolvió 4- (2 - ((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) oxi) etil) morfolina 2-morfolinoetan-1-ol (863 mg, 7,13 mmol) en 20 ml de DMF seca. Se añadió NaH (263 mg, 6,57 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a 0 grados C. La mezcla se agitó durante 0,5 horas a 0°C. A esto se añadió 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1,0 g, 5,98 mmol), la mezcla se agitó durante 1 hora más durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (500 mg, 32%) como un aceite amarillo. (EN, m / s): 262,1 [M + H]⁺

Paso 2: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4- (5-fluoro-4- (2-morfolinoetoxi) pirimidin-2-ilo) piperazin-1-il) metanona.

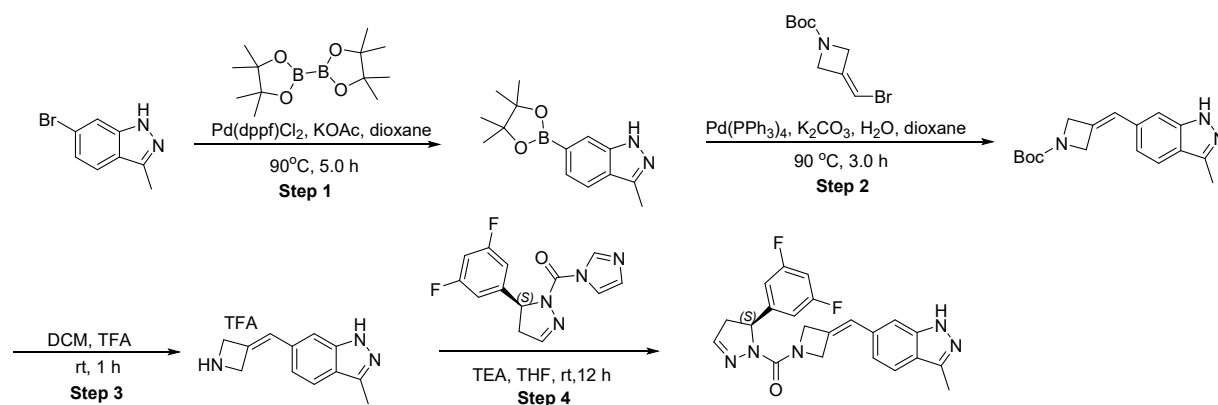
Se disolvió (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin-1-il) metanona (295 mg, 1,00 mmol) en 5 ml de DMF seco. Se añadieron 4- (2 - ((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) oxi) etil) morfolina (261 mg, 1,00 mmol) y DIEA (260 mg, 2,00 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2,0 horas a 120°C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 287 (200 mg, 39%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 520,2 [M + H]⁺ + RMN 1H (400 MHz, DMSO – d₆) δ 8,17 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,13 - 7,05 (m, 2 H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 5,28 - 5,18 (m, 1H), 4,47 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,73 - 3,65 (m, 2H), 3,64 - 3,56 (m, 4H), 3,55 - 3,46 (m, 6H), 3,39 - 3,32 (m, 1 H), 2,68 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,65 - 2,56 (m, 1 H), 2,45-2,41 (m, 4 H).

Compuesto 288: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (pirazolo [1,5-a] piridin-5-ilmetileno) azetidín-1-il) metanona



El compuesto del título 288 se preparó con un rendimiento del 50% a partir de 5-bromopirazolo [1,5-a] piridina y (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3-metileneazetidin-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 284. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 8,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,83 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,75-6,80 (m, 2 H), 6,66-6,72 (m, 1 H), 6,53 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,25 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 5,31 (dd, J = 6,4, 12,0 Hz, 1 H), 5,12 (q, J = 14,0 Hz, 2H), 4,86 (q, J = 14,0 Hz, 2H), 3,37 (ddd, J = 1,6, 12,0, 13,6 Hz, 1H), 2,71 (ddd, J = 1,6, 6,8, 8,0 Hz, 1 H). LC-MS (ESI): m / z calculado para C₂₁H₁₇F₂N₅O 393,4, encontrado 394,3 [M + H]⁺.

Compuesto 289: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((3-metil-1H-indazol-6-il) metileno) azetidin-1-il) metanona



Paso 1: Se disolvió 6-bromo-3-metil-1H-indazol (100 mg, 0,47 mmol) en 10 ml de dioxano seco. 4,4,4', 4', 5,5,5', 5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (241 mg, 0,95 mmol), Pd (dppf) Cl₂ (52 mg, 0,07 mmol), AcOK (140 mg, 1,01 mmol) se añadieron a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5,0 horas a 90°C. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar 3-metil-6- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo) -1H-indazol (400 mg, crudo) como aceite marrón que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM (m / z): 259,2 [M + H]⁺.

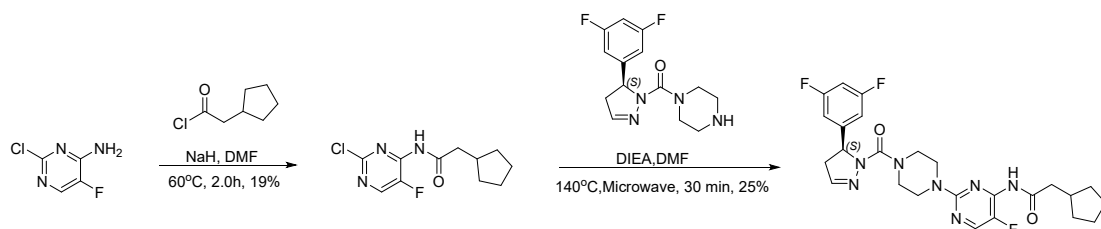
Paso 2: Se disolvió 3-metil-6- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -1H-indazol (400 mg, bruto) en 15 ml de dioxano y 4 ml de H₂O. Se añadieron Pd (PPh₃)₄ (82 mg, 0,07 mmol), K₂CO₃ (197 mg, 1,43 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3,0 horas a 90°C. A la solución resultante se le añadió H₂O y se extrajo con EA. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 20 mg de 3 - ((3-metil-1H-indazol-6-il) metileno) azetidina-1-carboxilato de

terc-butilo en forma de un sólido amarillo. (Rendimiento en dos etapas: 14%) CL-EM (m / z): 300,2 [M + H]⁺.

Paso 3: Se disolvió 3 - ((3-metil-1H-indazol-6-il) metilen) azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,07 mmol) en 10 ml de DCM seco. Se añadió TFA (1 ml) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para dar 6- (azetidin-3-ilidenmetil) -3-metil-1H-indazol como sal de TFA (30 mg, en bruto) como un aceite marrón que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM (m / z): 200,2 [M + H]⁺.

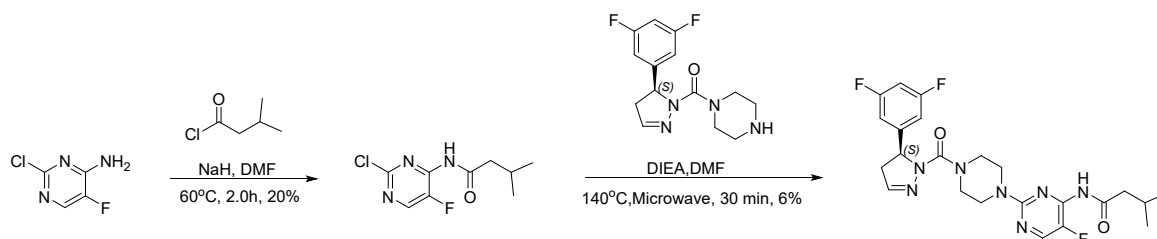
Paso 4: Se disolvió 6- (azetidin-3-ilidenmetil) -3-metil-1H-indazol (20 mg, bruto) en 10 ml de THF seco. Se añadió TEA (0,5 ml), 3-metil-6- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -1H-indazol (22 mg, 0,08 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 ha temperatura ambiente. La solución resultante se concentró al vacío. Purificación por Prep-HPLC para dar 1 mg del compuesto del título 289 (rendimiento: 4%) como un sólido blanco. CL-EM (m / z): 408,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,13 (s, 1 H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,85 - 6,72 (m, 4 H), 6,61 (s, 1 H), 6,26 - 6,18 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 5.13 - 4.95 (m, 2H), 4.94 - 4.76 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.44 - 3.30 (m, 1H), 2,78 - 2,64 (m, 1H).

Compuesto 290: (S) -2-ciclopentil-N- (2- (4- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-ilo) -5-fluoropirimidin-4-il) acetamida



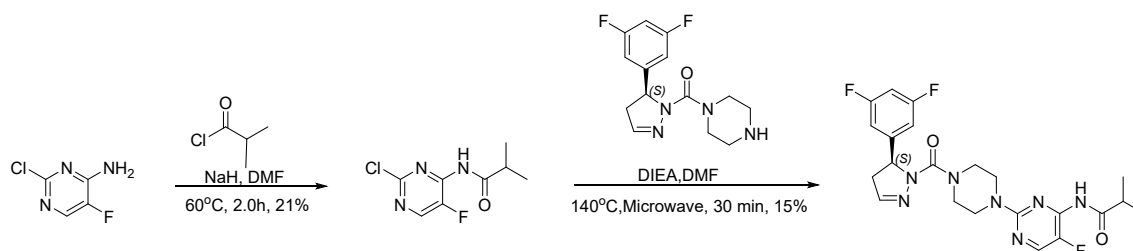
El compuesto del título 290 como un sólido gris (21,8 mg, 25%) se preparó a partir de (S) -2-ciclopentil-N- (2- (4- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro -1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) -5-fluoropirimidin-4-il) acetamida y N- (2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) -2-ciclopentilacetamida de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 225 (ES, m / s): 416.2 [M + H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ 10.27 (brs, 1H), 8.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.12– 7.04 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 2H), 5.23 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 4H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3,38– 3,34 (m, 1 H), 2,66–2,57 (m, 1 H), 2,41 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,21–2,12 (m, 1 H), 1,76–1,67 (m, 2 H), 1,60– 1,52 (m, 1 H), 1,51-1,43 (m, 1 H), 1,23-1,19 (m, 2 H), 1,17-1,10 (m, 2 H).

Compuesto 291: (S) -N- (2- (4- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) -5-fluoropirimidina -4-il) -3-metilbutanamida



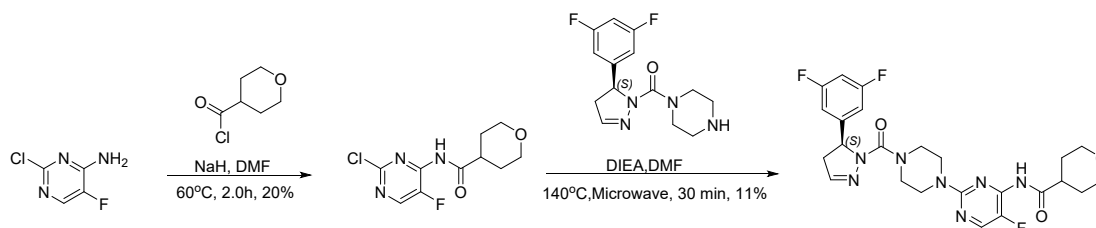
El compuesto del título 291 como un sólido gris (5,4 mg, 6%) se preparó a partir de (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin- 1-il) metanona y N- (2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) -3-metilbutanamida de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 225 (ES, m / s): 490,2 [M + H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ 10,46 (brs, 1 H), 8,48 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,28–7,20 (m, 2 H), 7,18–7,10 (m, 2 H), 5,43-5,39 (m, 1H), 3,90-3,59 (m, 8H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 3H), 1,10-1,03 (m, 3H)

Compuesto 292: (S) -N- (2- (4- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) -5-fluoropirimidina -4-il) isobutiramida



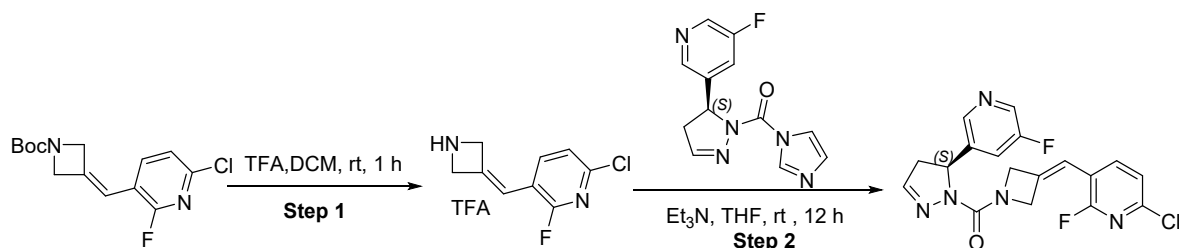
El compuesto del título 205 como un sólido blanco (13,0 mg, 15%) se preparó a partir de (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin- 1-il) metanona y N- (2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) isobutiramida de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 199 (ES, m / s): 476,2 [M + H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ 10,26 (brs, 1 H), 8,31 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,13–7,05 (m, 2 H), 7,00–6,93 (m, 2 H), 5,28–5,18 (m, 1 H), 3,73–3,65 (m, 2 H), 3,64–3,56 (m, 4 H), 3,53–3,45 (m, 2 H), 3,38–3,34 (m, 1 H), 2,77–2,70 (m, 1 H), 2,66–2,57 (m, 1 H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 6 H).

Compuesto 293: (S) -N- (2- (4- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) -5-fluoropirimidina -4-il) tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



El compuesto del título 293 como un sólido blanco (10,0 mg, 11%) se preparó a partir de (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin- 1-il) metanona y N- (2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 225 (ES, m / s): 518,2 [M + H]⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ 10,31 (brs, 1H), 8,32 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,12–7,05 (m, 2H), 7,00 –6,94 (m, 2H), 5,26–5,19 (m, 1 H), 3,90–3,82 (m, 2 H), 3,73–3,65 (m, 2 H), 3,64–3,56 (m, 2 H), 3,53–3,44 (m, 2 H), 3,39 – 3,34 (m, 1H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 4H), 1,64-1,52 (m, 4H).

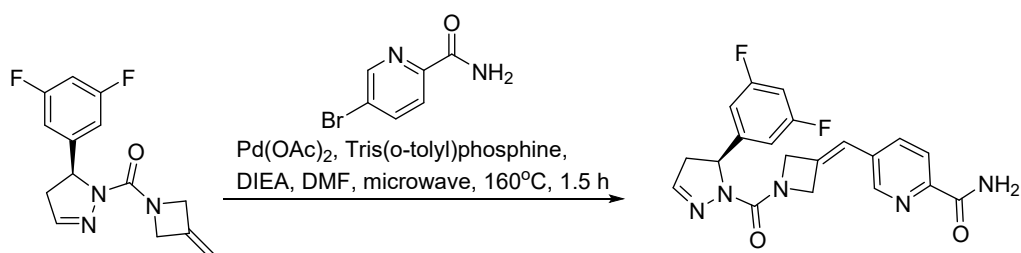
Compuesto 294: (S) - (3 - ((6-cloro-2-fluoropiridin-3-il) metilen) azetidin-1-il) (5- (5-fluoropiridin-3-il) -4,5-dihidro -1H-pirazol-1-il) metanona



Paso 1: Se disolvió 3 - ((6-cloro-2-fluoropiridin-3-il) metilen) azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (135 mg, 0,45 mmol) en 10 ml de DCM seco. Se añadió TFA (2 ml) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para dar 3- (azetidin-3-ilidenmetil) -6-cloro-2-fluoropiridina (200 mg, en bruto) como sal de TFA, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

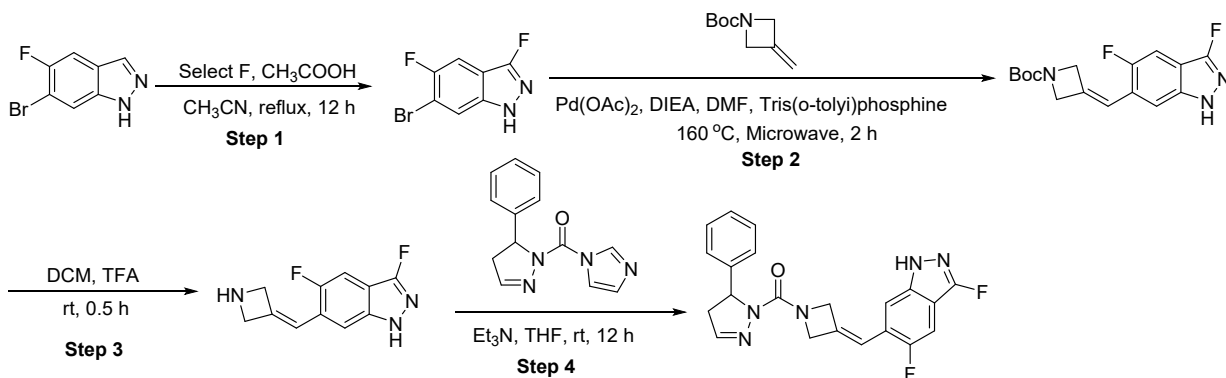
Paso 2: Se disolvió 3- (azetidin-3-ilidenmetil) -6-cloro-2-fluoropiridina (200 mg, en bruto) en 10 ml de THF seco. Se añadió TEA (1 ml), SM2 (98 mg, 0,38 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 ha temperatura ambiente. La solución resultante se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para producir 85 mg de 294: (S) - (3 - ((6-cloro-2-fluoropiridin-3-il) metilen) azetidin-1-il) (5- (5-fluoropiridin-3) -il) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (rendimiento: 58%) como un sólido blanco. CL-EM (m / z): 390,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,44 - 8,35 (m, 2 H), 7,49 - 7,39 (m, 1 H), 7,34 - 7,28 (m, 1 H), 7,24 - 7,18 (m, 1 H), 6,89 - 6,85 (m, 1H), 6.37 - 6.31 (m, 1H), 5.39 (dd, J = 12.3, 6.7 Hz, 1H), 5.10 - 4.76 (m, 4H), 3.44 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.8 Hz, 1 H), 2,78 (ddd, J = 18,5, 6,7, 1,8 Hz, 1 H).

Compuesto 295: (S) -5 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-iliden) metil) picolinamida



(S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3-metileneazetidín-1-il) metanona (45 mg, 0,16 mmol) se disolvió en 2,5 ml de DMF, 5-bromopicolinamida (30 mg, 0,15 mmol), Pd (OAc) 2 (7 mg, 0,03 mmol), DIEA (38 mg, 0,29 mmol), Tris (o-tolil) fosfina (18 mg, 0,06 mmol) se añadieron a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,5 horas a 160°C en microondas. La solución resultante se añadió H₂O y se extrajo con EA. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (3,6 mg, 6%) en forma de un sólido amarillo. CL-EM (m / z): 398,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,40 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,63 - 7,54 (m, 1 H), 6,92 - 6,86 (m, 1H), 6,82 - 6,66 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 12,0, 6,2 Hz, 1H), 5,23 - 5,06 (m, 2H), 5,02 - 4,84 (m, 2H), 3,40 (ddd, J = 18,5, 12,2, 1,8 Hz, 1H), 2,75 (ddd, J = 18,6, 6,2, 1,8 Hz, 1H).

Compuesto 296: (3 - ((3,5-difluoro-1H-indazol-6-il) metilen) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



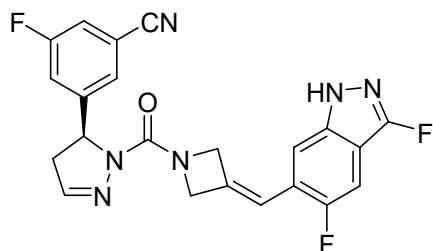
Paso 1: Se disolvió 6-bromo-5-fluoro-1H-indazol (6,5 g, 30 mmol) en 130 ml de CH₃CN seco. Selecciona F (16 g, 45 mmol), se añadió CH₃COOH (6,5 ml) a la solución anterior a temperatura ambiente bajo protección de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. La solución resultante se concentró al vacío, se añadió H₂O y se extrajo con EA. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2,67 g de 6-bromo-3,5-difluoro-1H-indazol (rendimiento: 38%) en forma de un sólido amarillo. CL-EM (m / z): 234,2 [M + H]⁺.

Paso 2: Se disolvió 6-bromo-3,5-difluoro-1H-indazol (300 mg, 1,29 mmol) en 20 ml de DMF. Fue añadido terc-butil 3-metileneazetidina-1-carboxilato (436 mg, 2,58 mmol), Pd (OAc) 2 (58

mg, 0,26 mmol), DIEA (332 mg, 2,57 mmol), Tris (o-tolil) fosfina (158 mg , 0,51 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas a 160°C en microondas. A la solución resultante se añadió H₂O y se extrajo con EA. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 200 mg de terc-butil 3 - ((3,5-difluoro-1H-indazol-6-il) metilen) azetidina-1-carboxilato (rendimiento: 48%) como un sólido amarillo claro. CL-EM (m / z): 322,3 [M + H]⁺

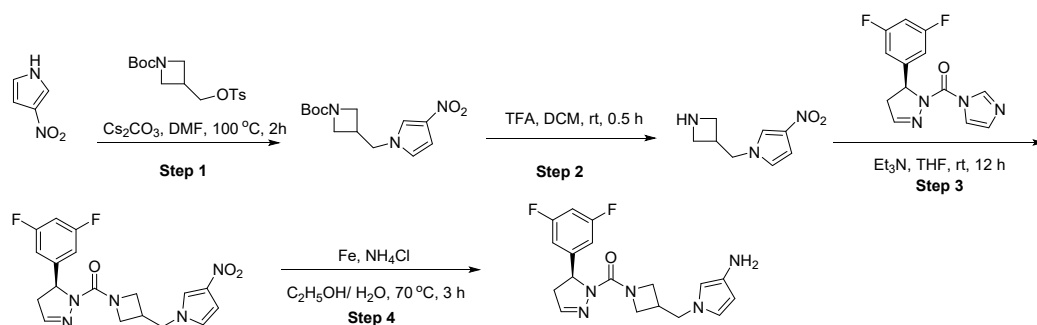
Paso 3 y 4: El compuesto del título 105 se preparó con un rendimiento del 19,5% como un sólido blanco a partir de 3 - ((3,5-difluoro-1H-indazol-6-il) metilen) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo y (1H-imidazol- 1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para 203. CL-EM (m / z): 394,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,36 - 7,28 (m, 3 H), 7,25 - 7,16 (m, 4 H), 6,95 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,60 - 6,56 (m, 1 H), 5,30 (dd, J = 12,0, 5,8 Hz, 1 H), 5,08 - 5,02 (m, 2 H), 4,93 - 4,81 (m, 2 H), 3,43 (ddd, J = 18,6, 12,1, 1,7 Hz, 1 H), 2,70 (ddd, J = 18,7, 5,8, 1,8 Hz, 1H).

Compuesto 297: (S) -3- (1- (3 - ((3,5-difluoro-1H-indazol-6-il) metilen) azetidina-1-carbonil) -4,5-dihidro-1H-pirazol- 5-il) -5-fluorobenzonitrilo



El compuesto del título 297 se preparó con un rendimiento del 55% como un sólido blanco a partir de 3 - ((3,5-difluoro-1H-indazol-6-il) metilen) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo y (S) -3- (1 - (1H-imidazol-1-carbonil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il) -5-fluorobenzonitrilo según el procedimiento para 296. CL-EM (m / z): 437,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,62 - 6,57 (m, 1H), 5,39 - 5,31 (m, 1H), 5,14 - 5,04 (m, 2H), 4,95 - 4,81 (m, 2H), 3,53 - 3,43 (m, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 1H).

Compuesto 298: (S) - (3 - ((3-amino-1H-pirrol-1-il) metil) azetidina-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H -pirazol-1-il) metanona

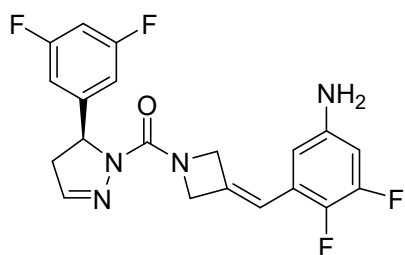


Paso 1: Se disolvió 3-nitro-1H-pirrol (270 mg, 0,79 mmol) en 13 ml de DMF seca. Se añadió 3 - ((tosiloxi) metil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (108 g, 0,96 mmol), Cs_2CO_3 (515 mg, 1,58 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente bajo protección de nitrógeno. La mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. A la solución resultante se añadió H_2O y se extrajo con EA. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 203 mg de 3 - ((3-nitro-1H-pirrol-1-il) metil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (rendimiento: 91%) como un sólido blanco. CL-EM (m / z): 282,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Paso 2 y paso 3: se preparó (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((3-nitro-1H-pirrol-1-il) metil) azetidina-1 -il) metanona (218 mg) con un rendimiento del 78% como un sólido blanco a partir de 3 - ((3-nitro-1H-pirrol-1-il) metil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo y (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para 203.

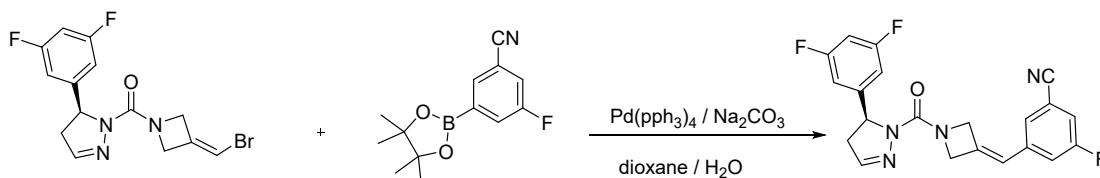
Paso 4: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((3-nitro-1H-pirrol-1-il) metil) azetidina-1-il) metanona (30 mg, 0,08 mmol) en EtOH / H_2O (12 ml v: v = 5: 1) se añadió Fe (52 mg, 0,93 mmol), NH_4Cl (42 mg, 0,79 mmol) bajo protección de nitrógeno a ta. La mezcla se agitó a 70°C durante 3 h, la solución resultante se filtró y se evaporó para dar 100 mg de producto crudo. El producto bruto se purificó mediante pre-HPLC para producir el compuesto del título 298 (6,2 mg, 22%) en forma de un sólido amarillo. CL-EM (m / z): 360,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,84 - 6,58 (m, 5H), 6,56 - 6,42 (m, 1H), 6,09 - 5,94 (m, 1H), 5,31 - 5,13 (m, 1H), 4,34 - 4,10 (m, 2 H), 4,06 - 3,92 (m, 2 H), 3,91 - 3,70 (m, 2 H), 3,40 - 3,24 (m, 1 H), 2,88 (s, 1 H), 2,75 - 2,56 (m, 1 H).

Compuesto 299: (S) - (3- (5-amino-2,3-difluorobenciliden) azetidina-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1- yl) metanona



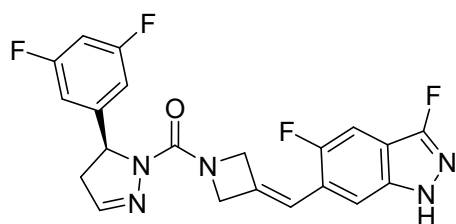
El compuesto del título 299 se preparó con un rendimiento del 4,5% como un sólido gris a partir de (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3-metileneazetidin- 1-il) metanona y 3-bromo-4,5-difluoroanilina de acuerdo con el procedimiento descrito para 294. LC-MS (m / z): 405.2 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 6,81 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,80 - 6,73 (m, 2 H), 6,69 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 6,41 - 6,33 (m, 2 H), 6,12 - 6,08 (m, 1H), 5,31 (dd, J = 12,1, 6,5 Hz, 1H), 5,06 - 4,93 (m, 2H), 4,89 - 4,77 (m, 2H), 3,37 (ddd, J = 18,5, 12,2, 1,7 Hz, 1H), 2,71 (ddd, J = 18,5, 6,5, 1,7 Hz, 1 H).

Compuesto 300: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (3-fluoro-5-isocianobenciliden) azetidin-1-ilo) metanona



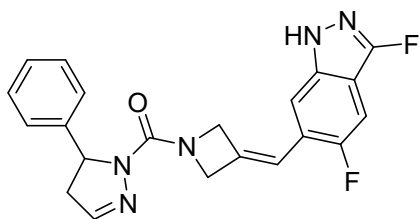
El compuesto del título 300 se preparó de una manera análoga a la preparación del compuesto 244 rendimiento: 54,5% ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,39 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,91 - 6,58 (m, 4 H), 6,49 (s, 1 H), 5,31 (dd, J = 12,0, 6,4 Hz, 1 H), 5,13-4,65 (m, 4 H), 3,45-3,32 (m, 1 H), 2,738-2,68 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 397,2 (M + H⁺).

Compuesto 301: (S) - (3 - ((3,5-difluoro-1H-indazol-6-il) metilen) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro -1H-pirazol-1-il) metanona



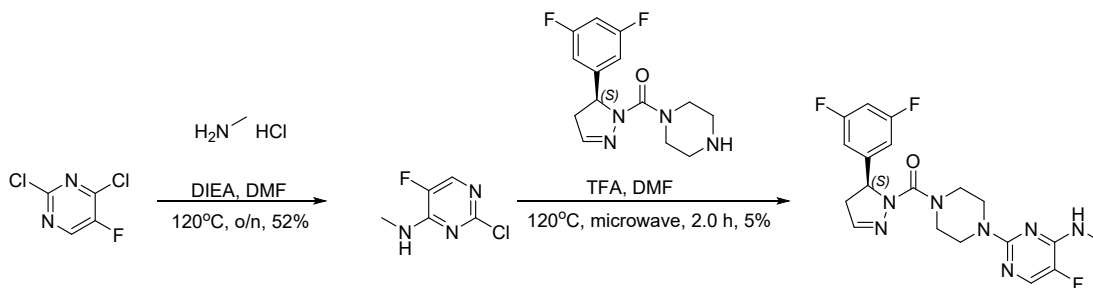
El compuesto del título 301 se preparó de manera análoga a la preparación del compuesto 296. rendimiento: 38,7%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,37 (s, 1 H), 7,34 a 7,29 (m, 1 H), 7,04 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 1,7 Hz, 1 H) , 6,81 - 6,73 (m, 2H), 6,72–6,63 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,41 - 5,30 (m, 1H), 5,13-4,85 (m 4H), 3,44-3,34 (m, 1H)), 2,79-2,66 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 430,2 (M + H⁺).

Compuesto 302: (3 - ((3,5-difluoro-1H-indazol-6-il) metilen) azetidín-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 302 se preparó de manera análoga a la preparación de 296 LC-MS (m/z): 394,2 $[M + H]^+$, 7,25 - 7,16 (m, 4 H), 6,95 (t, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 6,60 - 6,56 (m, 1 H), 5,30 (dd, $J = 12,0, 5,8$ Hz, 1 H), 5,08 - 5,02 (m, 2 H), 4,93 - 4,81 (m, 2 H), 3,43 (ddd, $J = 18,6, 12,1, 1,7$ Hz, 1 H), 2,70 (ddd, $J = 18,7, 5,8, 1,8$ Hz, 1 H).

Compuesto 303: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4- (5-fluoro-4- (metilamino) pirimidin-2-ilo) piperazin-1-il) metanona

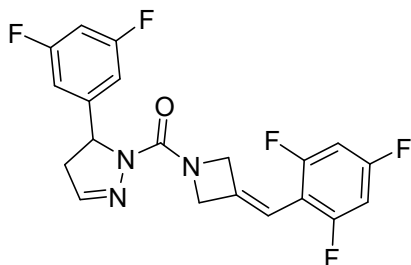


Paso 1: 2-cloro-5-fluoro-N-metilpirimidin-4-amina. Se disolvió 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1,0 g, 5,98 mmol) en 20 ml de DMF seca. Se añadió DIEA (1,8 g, 13,95 mmol) e hidrocloreuro de metilamina (474 mg, 7,18 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 noche a 120°C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (500 mg, 52%) como un sólido blanco. (ES, m/s): 162,1 $[M + H]^+$

Paso 2: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4- (5-fluoro-4- (metilamino) pirimidin-2-ilo) piperazin-1-il) metanona. Se disolvió (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin-1-il) metanona (295 mg, 1,00 mmol) en 5 ml de DMF seco. Se añadieron 2-cloro-5-fluoro-N-metilpirimidin-4-amina (161 mg, 1,00 mmol) y TFA (1 ml) a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,0 horas a 120°C en microondas. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 303 (21,8 mg, 5%) como un sólido blanco. (ES, m/s): 420,4 $[M + H]^+$ RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ 7,74 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 7,13 -

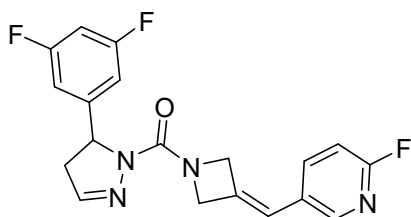
7.05 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 5.27 - 5.18 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 4H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.81 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H).

Compuesto 304: (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (2,4,6-trifluorobenciliden) azetidín-1-il) metanona



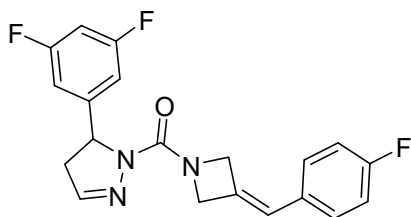
El compuesto del título 304 se preparó de manera análoga a la preparación de 296. Rendimiento: 14,8%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,86 - 6,73 (m, 3 H), 6,72 - 6,54 (m, 3 H), 6,24 - 6,19 (m, 1 H), 5,30 (dd, J = 12,0, 6,4 Hz, 1 H), 4,95-4,68 (m, 4 H), 3,44-3,30 (m, 1 H), 2,77-2,63 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 408,3 (M + H ⁺).

Compuesto 305: (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- ((6-fluoropiridin-3-il) metilén) azetidín-1-il) metanona



El compuesto del título 305 se preparó de manera análoga a la preparación de 296 rendimiento: 97,0%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,81-7,7 (m, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1 H), 7,14-7,07 (m, 1 H), 7,08 - 7,02 (m, 1 H), 6,99 - 6,88 (m, 2 H), 6,42 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,27 (dd, J = 12,0, 6,4 Hz, 1 H), 5,09 - 4,90 (m, 2 H), 4,83-7,66 (m, 2 H), 3,47 - 3,35 (m, 1 H), 2,70-2,60 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 373,3 (M + H ⁺).

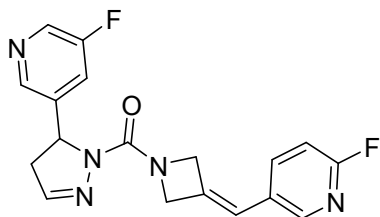
Compuesto 306: (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (4-fluorobenciliden) azetidín-1-il) metanona



El compuesto del título 306 se preparó de manera análoga a la preparación de 296. Rendimiento: 22,8%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,15 - 6,91 (m, 4 H), 6,85 - 6,72 (m, 3 H), 6,72 - 6,63 (m, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 5,32 (dd, J = 12,4, 6,4 Hz, 1 H), 5,13-4,98 (m, 2 H), 4,90-

4,75 (m, 2 H), 3,37 (dd, J = 18,4, 11,6 Hz, 1 H), 2,72 (dd, J = 18,4, 5,8 Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 372,3 (M + H⁺).

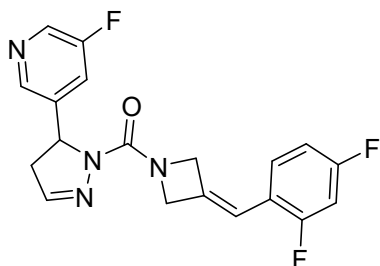
Compuesto 307: (5- (5-fluoropiridin-3-il) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((6-fluoropiridin-3-il) metilen) azetidin-1-ilo) metanona



El compuesto del título 307 se preparó de manera análoga a la preparación de 296.

Rendimiento: 25,5%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,60-8,33 (m, 2H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,46 (m, 2H), 6,97 - 6,85 (m, 2H), 6,28 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 5,45 (dd, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 5,15-4,99 (m, 2H), 4,93-4,77 (m, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 1H), 2,87 - 2,73 (m, 1H). CL-EM (m / z) 3563 (M + H⁺).

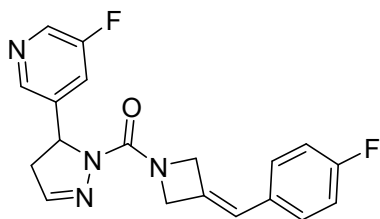
Compuesto 308: (3- (2,4-difluorobenciliden) azetidin-1-il) (5- (5-fluoropiridin-3-il) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona.



El compuesto del título 308 se preparó de manera análoga a la preparación de 296.

Rendimiento: 30,8%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,59-8,31 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (q, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 - 6,68 (m, 3H), 6,40 (s, 1H), 5,50-5,39 (m, 1H), 5,12-4,72 (m, 4H), 3,47 (dd, J = 18,4, 12,0 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 18,0, 6,4 Hz, 1 H). CL-EM (m / z) 373,3 (M + H⁺).

Compuesto 309: (3- (4-fluorobenciliden) azetidin-1-il) (5- (5-fluoropiridin-3-il) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona

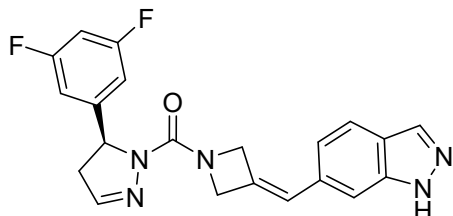


El compuesto del título 309 se preparó de manera análoga a la preparación de 296.

Rendimiento: 23,1%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,59-8,30 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 7,06 - 6,96 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,24 (t, J = 2,4 Hz, 1H),

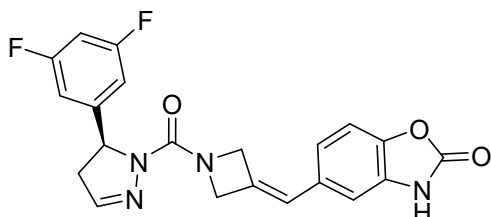
5.41 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 5.09-4.94 (m, 2H), 4.90-4.74 (m, 2 H), 3,51 - 3,35 (m, 1 H), 2,82-2,73 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 355,2 (M + H ⁺).

Compuesto 310: (S) - (3 - ((1H-indazol-6-il) metilen) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) - 4,5-dihidro-1H-pirazol-1 -il) metanona



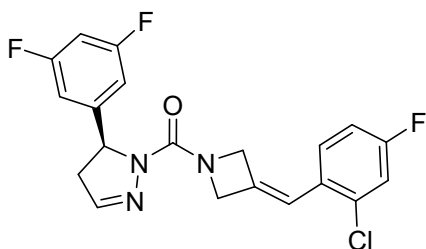
El compuesto del título 310 se preparó de manera análoga a la preparación de 296. Rendimiento: 32,1%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,87 (s, 1 H), 7,58 (dd, J = 8,4, 3,1 Hz, 1 H), 7,30 - 7,27 (m, 1 H), 7,17-7,09 (m, 1 H), 6,92 - 6,71 (m, 2 H), 6,70 - 6,54 (m, 2 H), 6,35 - 6,21 (m, 1 H), 5,18 (dd, J = 12,0, 6,0 Hz, 1 H), 5,08-4,90 (m, 2 H), 4,87-4,70 (m, 2H), 3,37-3,14 (m, 2H), 2,70-2,52 (m, 1H) .LC-MS [M + H] ⁺: 394.2

Compuesto 311: (S) -5 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-iliden) metil) benzo [d] oxazol-2 (3H) -ona



El compuesto del título 311 se preparó de manera análoga a la preparación de 296. Rendimiento: 54,2%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,81 - 6,75 (m, 2 H), 6,74 - 6,66 (m, 3 H), 6,66 - 6,56 (m, 1 H), 6,19 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,26 - 5,18 (m, 1 H), 5,02-4,70 (m, 4 H), 3,38 - 3,26 (m, 1 H), 2,70-2,60 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 411,2 (M + H ⁺).

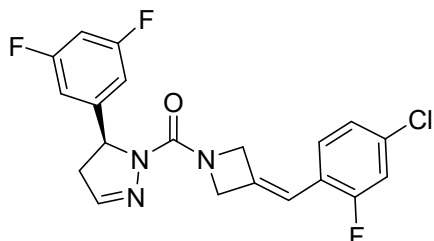
Compuesto 312: (S) - (3- (2-cloro-4-fluorobenciliden) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) - 4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo) metanona



El compuesto del título 312 se preparó de manera análoga a la preparación de 296. Rendimiento: 31,3%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,14 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1 H), 7,00 - 6,92 (m, 1 H), 6,81 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,77 (dt, J = 6,5, 2,1

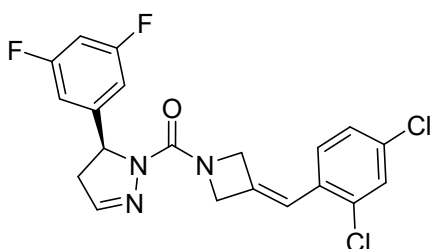
Hz, 2 H), 6,72 - 6,65 (m, 1 H), 6,62 - 6,56 (m, 1 H), 5,31 (q, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,09-4,67 (m, 4 H), 3,44-3,30 (m, 1 H), 2,76-2,65 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 406,2 (M + H⁺).

Compuesto 313: (S) - (3- (2,4-diclorobenciliden) azetidín-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



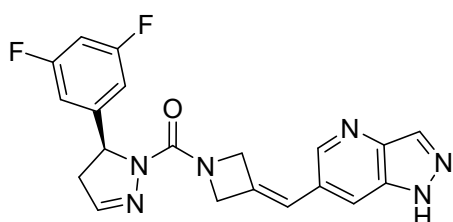
El compuesto del título 313 se preparó de manera análoga a la preparación de 296. Rendimiento: 25,1%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,13 - 7,06 (m, 2H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 6,82 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 2H), 6,73 - 6,63 (m, 1 H), 6,40 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,31 (q, J = 6,0 Hz, 1 H), 5,10-4,76 (m, 4 H), 3,42-3,32 (m, 1 H), 2,75-2,67 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 406,2 (M + H⁺).

Compuesto 314: (S) - (3- (2,4-diclorobenciliden) azetidín-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



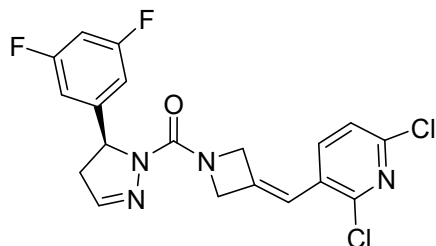
El compuesto del título 314 se preparó de manera análoga a la preparación de 296 rendimiento: 65,6%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,40 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,24-7,19 (m, 1 H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,82 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,79 - 6,73 (m, 2 H), 6,72 - 6,65 (m, 1 H), 6,61 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,34 - 5,26 (q, J = 6,0 Hz, 1 H, 1 H), 5,10-4,78 (m, 4 H), 3,42-3,32 (m, 1 H), 2,76-2,67 (m, 1 H). CL-EM [M + H]⁺: 422,1

Compuesto 315: (S) - (3 - ((1H-pirazolo [4,3-b] piridin-6-il) metilen) azetidín-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5 -dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



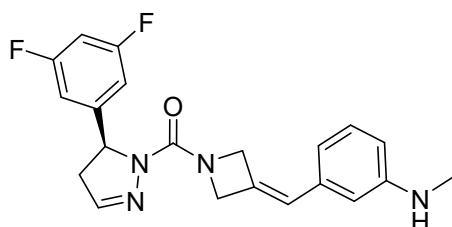
El compuesto del título 315 se preparó de manera análoga a la preparación de 296. Rendimiento: 27,9%. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,34 (s, 2 H), 7,53 (s 1 H), 6,84 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,80 - 6,71 (m, 2 H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 6.46-6.40 (m, 1H), 5.30 (q J = 6.0Hz, 1H), 5.21 - 4.73 (m, 4H), 3.46 - 3.32 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H). CL-EM (m/z) 395,2 ($M + H^+$).

Compuesto 316: (S) - (3 - ((2,6-dicloropiridin-3-il) metilen) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol -1-il) metanona



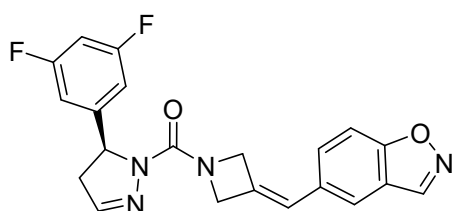
El compuesto del título 316 se preparó de manera análoga a la preparación de 296 rendimiento: 30,4%. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,27-7,25 (m, 1 H), 6,83 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,80 - 6,72 (m, 2H), 6.72-6.67 (m, 1H), 6.57 (p, J = 2.4 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 5.05-4.82 (m, 4H), 3.43-3.34 (m, 1 H), 2,77-2,68 (m, 1 H). CL-EM (m/z) 423,2 ($M + H^+$).

Compuesto 317: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (3- (metilamino) benciliden) azetidin-1-il) metanona



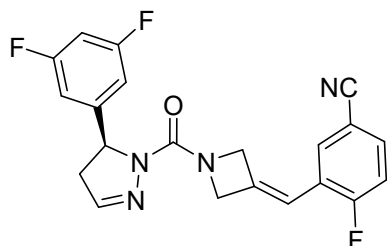
El compuesto del título 317 se preparó de manera análoga a la preparación de 296. Rendimiento: 12,7%. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,05 (s, 1 H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,06 - 6,99 (m, 2 H), 6,87 - 6,72 (m, 3 H), 6,68 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,36-5,31 (m, 1 H), 5,05 - 4,79 (m, 4 H), 3,43-3,31 (m, 1 H), 2,99 (s, 3 H), 2,76-2,67 (m, 1 H). CL-EM (m/z) 383,2 ($M + H^+$).

Compuesto 318: (S) - (3- (benzo [d] isoxazol-5-ilmetilen) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1- yl) metanona



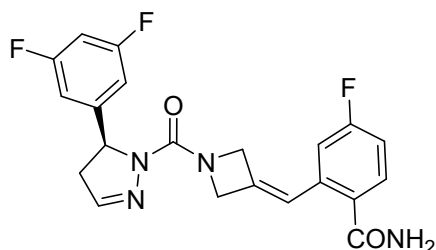
El compuesto del título 318 se preparó de manera análoga a la preparación de 296. Rendimiento: 27,3%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,18 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 7,07 - 7,04 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 2H), 6,29 - 6,22 (m, 1H), 5,27 (dd, J = 12,0, 6,8 Hz, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 3,45-3,36 (m, 1 H), 2,69-2,61 (m, 1 H). CL-EM (m/z) 395,3 ($M + H^+$).

Compuesto 319: (S) -3 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-iliden) metil) -4-fluorobenzonitrilo



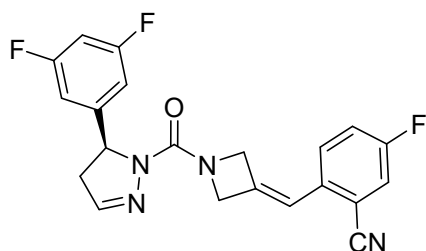
El compuesto del título 319 se preparó de manera análoga a la preparación de 296 rendimiento: 77,3%. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,55-7,50 (m, 1 H), 7,39 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 9,6, 8,4 Hz, 1 H), 6,86 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,82 - 6,74 (m, 2 H), 6,73-6,66 (m, 1 H), 6,44 (q, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,38 - 5,26 (m, 1 H), 5,05 (q, J = 15,6, 15,1 Hz, 2 H), 4,84 (q, J = 15,2 Hz, 2 H), 3,44-3,33 (m, 1 H), 2,78-2,69 m, 1 H). CL-EM (m/z) 397,3 ($M + H^+$).

Compuesto 320 (S) -2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-iliden) metil) -4-fluorobenzamida



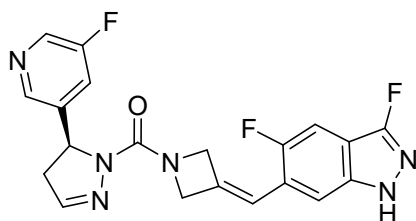
El compuesto del título 320 se preparó de manera análoga a la preparación de 296. rendimiento: 34,5%. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,26 - 7,22 (m, 1 H), 7,18-7,10 (, 2 H), 6,81 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,79 - 6,73 (m, 2 H), 6,73 - 6,64 (m, 2H), 5,86 (brs, 2H), 5,38 - 5,22 (m, 1H), 5,05-4,95 (m, 4H), 3,45 - 3,26 (m, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H). CL-EM (m/z) 415,2 ($M + H^+$).

Compound 321: (S)-2-((1-(5-(3,5-difluorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbonyl)azetidin-3-ylidene)methyl)-5-fluorobenzonitrile



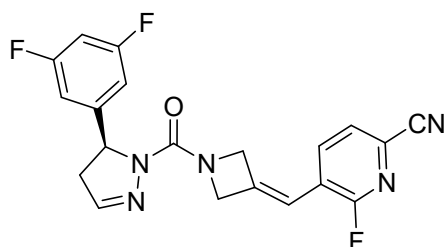
El compuesto del título 321 se preparó de manera análoga a la preparación de 296
rendimiento: 9,0%. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,35 (dd, $J = 8,0, 2,8$ Hz, 1 H), 7,32 - 7,27 (m, 1 H), 7,18 (dd, $J = 8,8, 5,2$ Hz, 1 H), 6,83 (t, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 6,80-6,74 (m, 2 H), 6,73 - 6,61 (m, 2 H), 5,34-5,28 (m, 1 H), 5,11 - 4,78 (m, 4 H), 3,44-3,33 (m, 1 H), 2,77-2,67 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 397,2 ($M + H^+$).

Compuesto 322: (S) - (3 - ((3,5-difluoro-1H-indazol-6-il) metilen) azetidin-1-il) (5- (5-fluoropiridin-3-il) -4,5 -dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



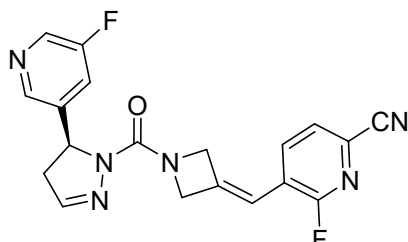
El compuesto del título 322 se preparó de manera análoga a la preparación de 296.
Rendimiento: 19,0%. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 9,45 (brs, 1H), 8,47 - 8,33 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,42-7,36 (m 1H), 7,03 (dd, $J = 5,6, 2,4$ Hz, 1 H), 6,91 - 6,85 (m, 1 H), 6,60-6,55 (m, 1 H), 5,45 (dd, $J = 12,4, 6,4$ Hz, 1 H), 5,15-4,79 (m, 4 H)), 3,53-3,41 (m, 1 H), 2,85-2,74 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 413,2 ($M + H^+$).

Compuesto 323: (S) -5 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-iliden) metil) -6-fluoropicolinonitrilo



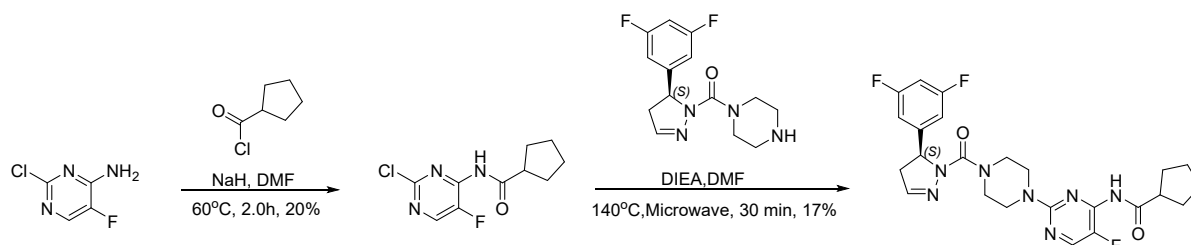
El compuesto del título 323 se preparó de manera análoga a la preparación de 296. Rendimiento: 27,3%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,62 - 7,55 (m, 2H), 6,84 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,80 - 6,64 (m, 3H), 6,44 (p, J = 2,4 Hz, 1H), 5,36-5,28 (m, 1H), 5,18 - 4,71 (m, 4H), 3,45-3,34 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 1H). CL-EM (m / z) 389,2 (M + H⁺).

Compuesto 324: (S) -6-fluoro-5 - ((1- (5- (5-fluoropiridin-3-il) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-ilideno) metil) picolinonitrilo



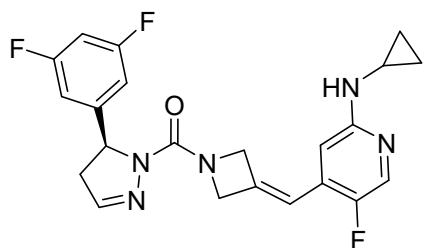
El compuesto del título 324 se preparó de manera análoga a la preparación de 296. Rendimiento: 21,4%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,89-8,24 (m, 2H), 7,72 - 7,53 (m, 3H), 6,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,46 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 5,48 (dd, J = 12,4, 6,8 Hz, 1 H), 5,54-5,43 (m, 4 H), 3,60-3,43 (m, 1 H), 2,95 - 2,80 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 381,2 (M + H⁺).

Compuesto 325: (S) -N- (2- (4- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) -5-fluoropirimidina -4-il) ciclopentanocarboxamida



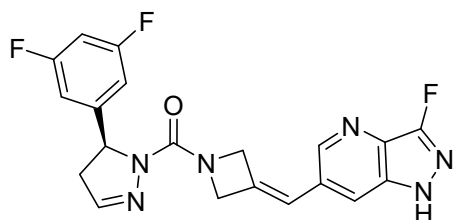
El compuesto del título 325 como un sólido blanco (14,4 mg, 17%) se preparó a partir de (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin- 1-il) metanona y N- (2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) ciclopentanocarboxamida de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 225 (ES, m / s): 502,2 [M + H]⁺ ¹H NMR (400 MHz , DMSO – d₆) δ 10.27 (brs, 1H), 8.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.12–7.02 (m, 2H), 7.02–6.91 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.87-2.95 (m, 1H), 2.65-2.58 (m , 1H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 2H).

Compuesto 326: (S) - (3 - ((2- (ciclopropilamino) -5-fluoropiridin-4-il) metilen) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro -1H-pirazol-1-il) metanona



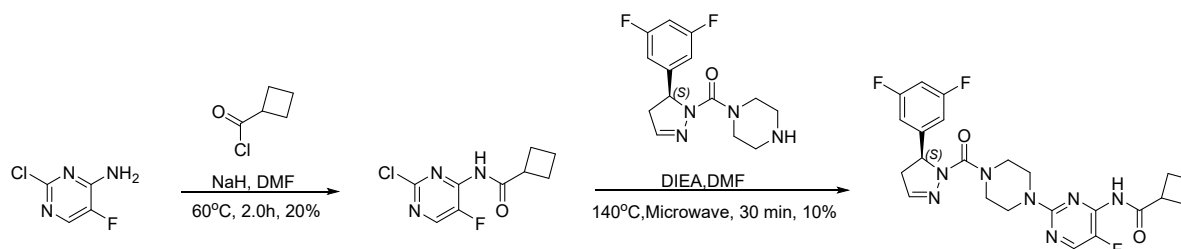
El compuesto del título 326 se preparó de manera análoga a la preparación de 105. Rendimiento: 23,4%. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,69 (s, 1 H), 7,24 - 7,16 (m, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,81 - 6,62 (m, 3 H), 6,11 (s, 1 H), 5,31 (dd, J = 12,0, 6,4 Hz, 1H), 5,14-4,70 (m, 4H), 3,47 - 3,32 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,79-2,68 (m, 1H), 0,99-0,90 (m, 2 H), 0,78-0,68 (m, 2 H). CL-EM (m/z) 428,4 ($M + H^+$).

Compuesto 327: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((3-fluoro-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-6-il) metilen) azetidín-1-il) metanona



El compuesto del título 327 se preparó de manera análoga a la preparación de 296. Rendimiento: 6,8%. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 10,09 (sa, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,82 - 6,72 (m, 2 H), 6,72- 6,62 (m, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 5,37 (dd, J = 12,4, 6,4 Hz, 1 H), 5,21 - 4,78 (m, 4 H), 3,47-3,35 (dd, J = 18,4, 12,0 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 18,4, 6,0 Hz, 1H). CL-EM (m/z) 413,3 ($M + H^+$).

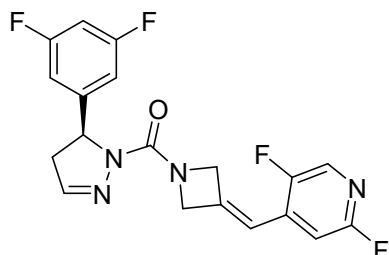
Compuesto 328: (S) -N- (2- (4- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) -5-fluoropirimidina -4-il) ciclobutanocarboxamida



El compuesto del título 328 como un sólido blanco (9,8 mg, 10%) se preparó a partir de (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin- 1-il) metanona y N- (2-cloro-5-

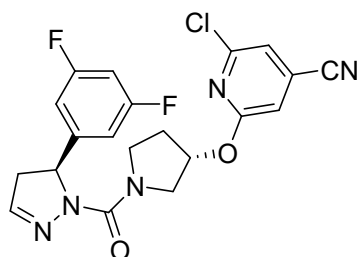
fluoropirimidin-4-il) ciclobutanocarboxamida de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 225 (ES, m / s): 488,2 [M + H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ 10,17 (brs, 1 H), 8,31 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,13–7,05 (m, 2 H), 7,01–6,93 (m, 2 H), 5,27–5,17 (m, 1 H), 3,73–3,45 (m, 8H), 3,42–3,36 (m, 1H), 3,35–3,33 (m, 1H), 2,66 –2,57 (m, 1H), 2,20 – 2,04 (m, 2H), 2,00 – 1,86 (m, 2H), 1,82–1,71 (m, 2H).

Compuesto 329: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((2,5-difluoropiridin-4-il) metilen) azetidina -1-il) metanona



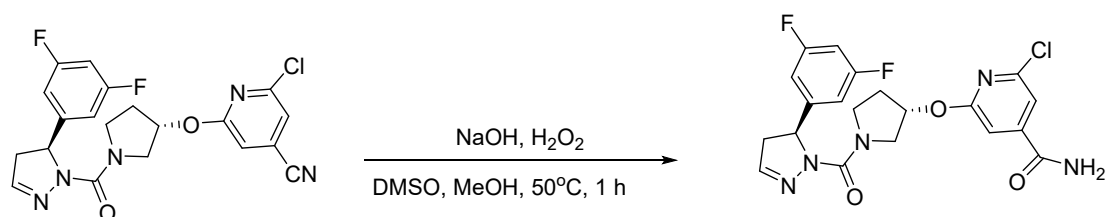
El compuesto del título 329 se preparó de manera análoga a la preparación de 296 ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,95–6,91 (m, 1H), 6,84–6,66 (m, 4H), 6,58–6,56 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,29 (dd, J = 16,0, 8,0 Hz, 1H), 5,07–5,06 (m, 2H), 4,88–4,84 (m, 2H), 3,42 – 3,33 (m, 1H), 2,76 – 2,69 (m, 1 H).

Compuesto 330: 2-cloro-6 - (((S) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3- il) oxi) isonicotinonitrilo



El compuesto del título 330 se preparó de manera análoga a la preparación del compuesto 203. CL-EM (m / z): 432,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,14 – 7,11 (m, 1 H), 6,92 – 6,88 (m, 1 H), 6,84 – 6,76 (m, 3H), 6,74 – 6,65 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,36 – 5,27 (m, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 1H), 3,91 – 3,80 (m, 1H), 3,73 (d, J = 12,7 Hz, 2 H), 3,38 – 3,27 (m, 1 H), 2,73 – 2,62 (m, 1 H), 2,26 – 2,11 (m, 2 H).

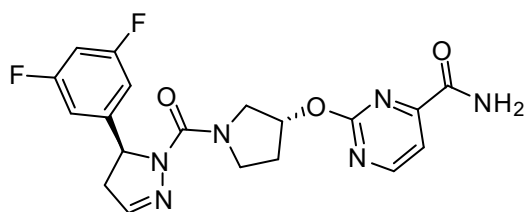
Compuesto 331: 2-cloro-6 - (((S) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) isonicotinamida



El compuesto del título 331 se preparó a partir de 2-cloro-6 - (((S) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonilo) pirrolidin-3il) oxi)

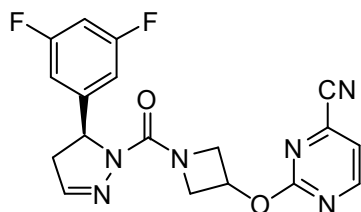
isonicotinonitrilo por reacción de hidrólisis usando NaOH y H₂O₂ CL-EM (m / z): 450,1 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,30 - 7,28 (m, 1H), 6,93 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 6,83 - 6,76 (m, 3 H), 6,68 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 5,65 - 5,61 (m, 1 H), 5,32 (dd, J = 11,9, 9,1 Hz, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 2H), 3,33 (ddd, J = 18,4, 12,1, 1,8 Hz, 1H), 2,67 (ddd, J = 18,3, 9,3, 1,7 Hz, 1 H), 2,28 - 2,09 (m, 2 H).

Compuesto 332: 2 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) pirimidina-4-carboxamida



El compuesto del título 332 se preparó de manera análoga a la preparación de 256 CL-EM (m / z): 417,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,58 (s, 1H), 7,80 (s, 1 H), 6,91 - 6,85 (m, 1 H), 6,84 - 6,75 (m, 3 H), 6,69 (tt, J = 8,9, 2,2 Hz, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 5,86 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 12,0, 9,0 Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 3,93 - 3,70 (m, 3H), 3,40 - 3,27 (m, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 2,38 - 2,17 (m, 2H).

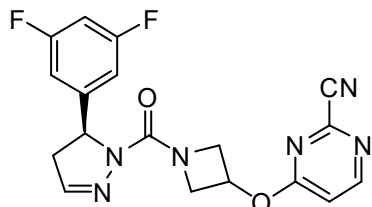
Compuesto 333: (S) -2 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) pirimidina-4- carbonitrilo



El compuesto del título 333 se preparó de manera análoga a la preparación de 256 CL-EM (m / z): 385,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,77 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,79 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,77 - 6,73 (m, 2 H), 6,69 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 5,39

(tt, J = 6.6, 4.2 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 4.66 - 4.52 (m, 2H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 3.35 (ddd, J = 18.6, 12.2, 1.7 Hz, 1 H), 2.69 (ddd, J = 18.6, 6.5, 1.7 Hz, 1 H).

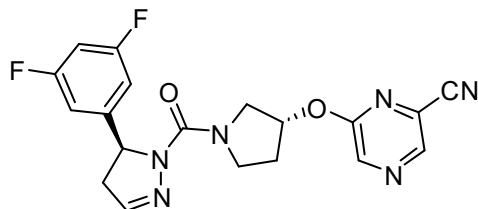
Compuesto 334: (S) -4 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) pirimidina-2- carbonitrilo



El compuesto del título 334 se preparó de manera análoga a la preparación de 256 CL-EM (m / z): 385,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,57 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 6,82 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,76 - 6,73 (m, 2 H), 6,70 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 5,45 (tt, J = 6,6, 4,1 Hz, 1 H), 5,28 (dd, J = 12,2, 6,3 Hz, 1 H), 4,71 - 4,55 (m, 2 H), 4,28 - 4,17 (m, 2 H), 3,36 (ddd, J = 18,7, 12,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,71 (ddd, J = 18,6, 6,4, 1,7 Hz, 1 H).

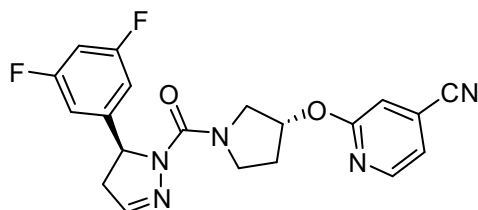
Compuesto 335: 6 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) pirazina-2-carbonitrilo

El compuesto del título 335 se preparó de manera análoga a la preparación de 256



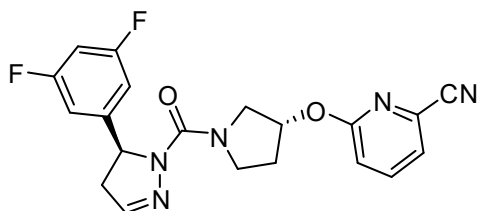
CL-EM (m / z): 399,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,49 (d, J = 0,6 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 0,6 Hz, 1 H), 6,85 - 6,74 (m, 3 H), 6,68 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 5,63 - 5,58 (m, 1 H), 5,32 (dd, J = 12,0, 9,0 Hz, 1 H), 4,03 (dd, J = 13,5, 4,3 Hz, 1 H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,33 (ddd, J = 18.4, 12.0, 1.8 Hz, 1H), 2,68 (ddd, J = 18.4, 9.1, 1.6 Hz, 1H), 2,25 - 2,20 (m, 2H).

Compuesto 336: 2 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) isonicotinonitrilo



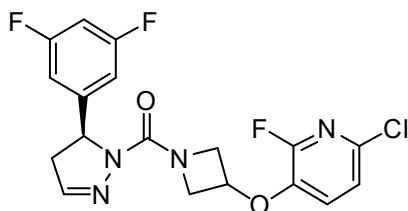
El compuesto del título 336 se preparó de manera análoga a la preparación de 256 LC-MS (m / z): 398,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,30 - 8,27 (m, 1 H), 7,09 - 7,07 (m, 1 H), 6,99 - 6,97 (m, 1 H), 6,82 - 6,76 (m, 3 H), 6,69 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 5,61 (t, J = 4,3 Hz, 1 H), 5,32 (dd, J = 12,0, 9,1 Hz, 1 H), 3,98 (dd, J = 13,2, 4,4 Hz, 1 H), 3,87 (td, J = 11,0, 6,9 Hz, 1 H), 3,73 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 3,32 (ddd, J = 18,4, 12,0, 1,8 Hz, 1 H), 2,67 (ddd, J = 18,3, 9,1, 1,6 Hz, 1 H), 2,25 - 2,10 (m, 2 H).

Compuesto 337: 6 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) picolinonitrilo



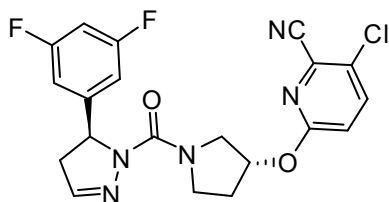
El compuesto del título 337 se preparó de manera análoga a la preparación de 256 CL-EM (m / z): 398,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,67 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 7,2, 0,8 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1 H), 6,82 - 6,76 (m, 3 H), 6,67 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 5,62 (t, J = 4,2 Hz, 1 H), 5,32 (dd, J = 12,0, 9,2 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 13,3, 4,3 Hz, 1 H), 3,85 (td, J = 11,0, 7,0 Hz, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 2H), 3,32 (ddd, J = 18,3, 12,0, 1,8 Hz, 1H), 2,67 (ddd, J = 18,3, 9,2, 1,6 Hz, 1H), 2,27 - 2,10 (m, 2H).

Compuesto 338: (S) - (3 - ((6-cloro-2-fluoropiridin-3-il) oxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H -pirazol-1-il) metanona



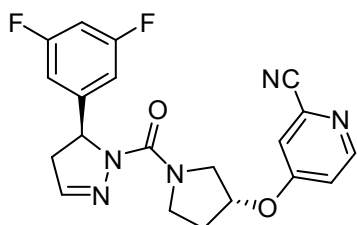
El compuesto del título 338 se preparó de manera análoga a la preparación de 256 LC-MS (m / z): 411,1 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 9,5, 8,2 Hz, 1 H), 6,80 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,78 - 6,71 (m, 2 H), 6,69 (tt, J = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 5,27 (dd, J = 12,2, 6,4 Hz, 1 H), 4,99 - 4,92 (m, 1 H), 4,54 (q, J = 8,8, 8,3 Hz, 2 H), 4,35 - 4,19 (m, 2 H), 3,36 (ddd, J = 18,6, 12,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,71 (ddd, J = 18,6, 6,4, 1,7 Hz, 1 H).

Compuesto 339: 3-cloro-6 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3- il) oxi) picolinonitrilo



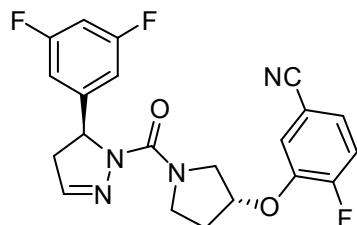
El compuesto del título 339 se preparó de manera análoga a la preparación de 256 LC-MS (m / z): 432,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,67 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,82 - 6,75 (m, 3 H), 6,67 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 5,60 - 5,55 (m, 1 H), 5,31 (dd, J = 12,0, 9,2 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 13,4, 4,3 Hz, 1 H), 3,88 - 3,78 (m, 1 H), 3,78 - 3,64 (m, 2 H), 3,32 (ddd, J = 18,4, 12,0, 1,8 Hz, 1 H), 2,67 (ddd, J = 18,3, 9,2, 1,6 Hz, 1 H), 2,26 - 2,10 (m, 2H).

Compuesto 340: 4 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) picolinonitrilo



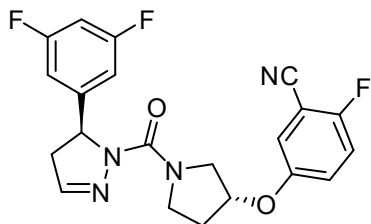
El compuesto del título 340 se preparó de manera análoga a la preparación del compuesto 203 CL-EM (m / z): 398,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,51 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J = 5,8, 2,5 Hz, 1 H), 6,82 - 6,75 (m, 3 H), 6,69 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 5,31 (dd, J = 12,0, 9,1 Hz, 1 H), 5,00 (t, J = 4,3 Hz, 1 H), 4,02 (dd, J = 13,3, 4,2 Hz, 1 H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 2H), 3,33 (ddd, J = 18,4, 12,0, 1,8 Hz, 1H), 2,68 (ddd, J = 18,4, 9,1, 1,6 Hz, 1H), 2,29 - 2,13 (m, 2H).

Compuesto 341: 3 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) -4-fluorobenzonitrilo.



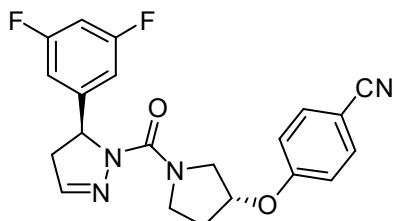
El compuesto del título 341 se preparó de manera análoga a la preparación del compuesto 203LC-MS (m / z): 415,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,31 - 7,27 (m, 1 H), 7,23 - 7,17 (m, 2 H), 6,81 - 6,75 (m, 3 H), 6,68 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 5,31 (dd, J = 11,9, 7,5 Hz, 1H), 4,98 - 4,92 (m, 1H), 4,09 - 4,03 (m, 1H), 4,02 - 3,93 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 13,0, 4,8 Hz, 1 H), 3,76 - 3,66 (m, 1 H), 3,32 (ddd, J = 18,3, 11,9, 1,7 Hz, 1 H), 2,67 (ddd, J = 18,3, 7,6, 1,7 Hz, 1 H), 2,29 - 2,13 (m, 2 H).

Compuesto 342: 5 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) -2-fluorobenzonitrilo



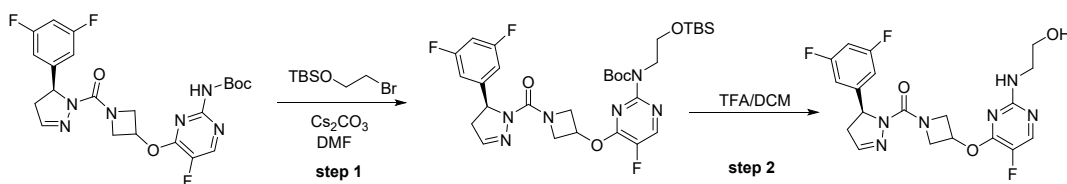
El compuesto del título 343 se preparó de manera análoga a la preparación de 203 LC-MS (m / z): 415,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,14 - 7,08 (m, 2H), 7,06 - 7,03 (m, 1H), 6,81 - 6,74 (m, 3H), 6,69 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 11,9, 7,7 Hz, 1H), 4,88 - 4,81 (m, 1H), 4,04 - 3,91 (m, 2H), 3,84 (dd, J = 12,7, 4,9 Hz, 1H), 3,67 (dt, J = 11,2, 8,2 Hz, 1H), 3,31 (ddd, J = 18,3, 12,0, 1,8 Hz, 1H), 2,67 (ddd, J = 18,3, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 2,20 - 2,13 (m, 2H).

Compuesto 343: 4 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) benzonitrilo



El compuesto del título 343 se preparó de manera análoga a la preparación de 203. CL-EM (m / z): 397,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,63 - 7,55 (m, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 2H), 6,81 - 3,74 (m, 3H), 6,68 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 11,9, 7,5 Hz, 1H), 4,99 - 4,92 (m, 1H), 4,05 - 3,85 (m, 3H), 3,68 (dt, J = 11,2, 8,2 Hz, 1H), 3,31 (ddd, J = 18,3, 12,0, 1,8 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J = 18,3, 7,6, 1,7 Hz, 1H), 2,23 - 2,16 (m, 2H).

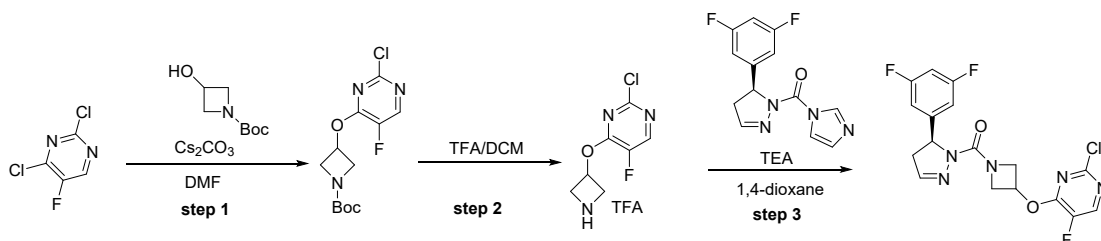
Compuesto 344: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((5-fluoro-2 - ((2-hidroxietil) amino) pirimidin-4-il) oxi) azetidin-1-il) metanona (SIR-1495D):



Paso 1. Se añadió (2-bromoetoxi) (terc-butil) dimetilsilano (29,1 mg, 0,122 mmol) a una solución de Cs₂CO₃ (66,5 mg, 0,204 mmol) en DMF (1 ml) y (S) - (3 - ((2- cloro-5-fluoropirimidin-4-il) oxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (50 mg, 0,102 mmol) fue añadido. La mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc / H₂O (50 ml / 50 ml) 3 veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para dar terc-butil (S) - (2 - ((terc-butildimetilsilil) oxi) etil) (4 - ((1- (5- (3, 5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -5-fluoropirimidin-2-il) carbamato (60 mg) como un aceite amarillo.

Paso 2. Se añadió TFA (5 ml) a una solución de terc-butil (S) - (2 - ((terc-butildimetilsilil) oxi) etil) (4 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4, 5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -5-fluoropirimidin-2-il) carbamato (60 mg, 0,092 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante pre-HPLC para dar 16 mg de (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((5 -fluoro-2 - ((2-hidroxietil) amino) pirimidin-4-il) oxi) azetidin-1-il) metanona 344 (40%). CL-EM (IEN) m / z [M + H]⁺: 437,2 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,85 - 6,64 (m, 4 H), 5,50 (s, 1 H), 5,27 (dd, J = 12,1, 6,4 Hz, 1 H), 4,60 (ancho, 2 H), 4,38-4,26 ((m, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,41-3,33 (m, 1 H), 2,77-2,66 (m, 1 H).

Compuesto 345: (S) - (3 - ((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) oxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H -pirazol-1-il) metanona



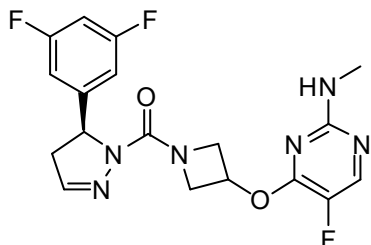
Paso 1. Preparación de terc-butil 3 - ((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) oxi) azetidin-1-carboxilato. Se añadió 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (5 g, 29,9 mmol) a una solución de Cs₂CO₃ (19,5 g, 59,9 mmol) en DMF (100 ml) y se añadió 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,7 g, 32,9 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc / H₂O (50 ml / 50 ml) 3 veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE / EA = 5/1) para dar terc-butil 3 - ((2-cloro-5-fluoropirimidin-4 -il) oxi) azetidina-1-carboxilato (3,9 g) como un aceite incoloro (43%). CL-EM (IEN) m / z [M + H]⁺: 304,1.

Paso 2. Preparación de 4- (azetidin-3-iloxi) -2-cloro-5-fluoropirimidina. Se añadió TFA (5 ml) a una solución de 3 - ((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) oxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,9

g, 12,9 mmol) en DCM (10 ml). la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. luego, el disolvente se evaporó al vacío para dar 5,2 g de 4- (azetidin-3-iloxi) -2-cloro-5-fluoropirimidina como un aceite incoloro (crudo). CL-EM (IEN) m / z [M + H]⁺: 204,1.

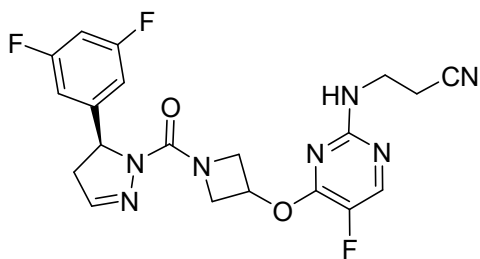
Paso 3. Preparación de (S) - (3 - ((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) oxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H- pirazol-1-il) metanona. Se añadió (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (3,23 g, 11,7 mmol) a una solución de 4- (azetidin-3-iloxi) -2-cloro-5-fluoropirimidina y TEA (3,55 g, 35,1 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo de aceite se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE / EA = 1/1) para dar 4,35 g de (S) - (3 - ((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) oxi) azetidin-1 -il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona 154 como un aceite amarillo (rendimiento = 90%). CL-EM (IEN) m / z [M + H]⁺: 412,1. CL-EM (m / z): 412,1 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,25 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,79 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,78 - 6,73 (m, 2 H), 6,69 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 5,50 (tt, J = 6,7, 4,1 Hz, 1 H), 5,27 (dd, J = 12,2, 6,5 Hz, 1 H), 4,69 - 4,54 (m, 2 H), 4,34 - 4,22 (m, 2 H), 3,36 (ddd, J = 18,6, 12,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,70 (ddd, J = 18,6, 6,5, 1,7 Hz, 1 H).

Compuesto 346: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((5-fluoro-2-(metilamino) pirimidin-4- il) oxi) azetidin-1-il) metanona



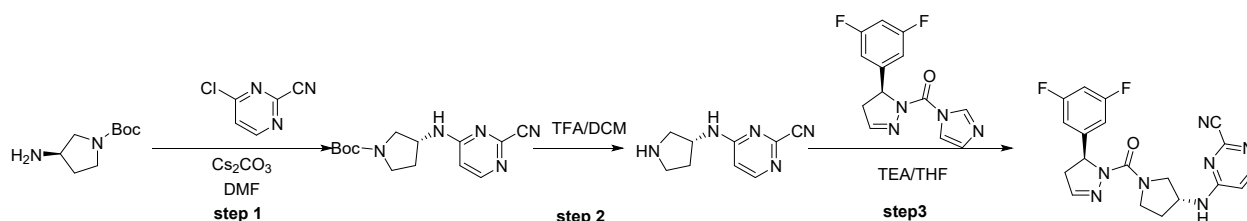
El compuesto del título 346 se preparó a partir del compuesto 345 haciendo reaccionar con clorhidrato de metilamina. CL-EM (m / z): 407,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,25 - 10,01 (ancho, 1 H), 7,80 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 6,82 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,78 - 6,73 (m, 2H), 6,70 (tt, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 5,54 (tt, J = 6,7, 4,1 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 12,2, 6,4 Hz, 1H), 4,68 - 4,55 (m, 2H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 1H), 3,37 (ddd, J = 18,6, 12,2, 1,7 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,72 (ddd, J = 18,7, 6,4, 1,7 Hz, 1 H).

Compuesto 347: (S) -3 - ((4 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -5-fluoropirimidin-2-il) amino) propanonitrilo



El compuesto del título 347 se preparó de una manera análoga a la preparación de 347
 Rendimiento 12,4%. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 10,29 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,80 - 6,61 (m, 3 H), 5,68 - 5,57 (m, 1 H), 5,30 (dd, J = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 4.76-4.62 (m, 2H), 4.51 - 4.30 (m, 2H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 1H), 2,81 - 2,64 (m, 3 H). CL-EM (m/z) 446,3 ($M + H^+$)

Compuesto 348: 4 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) amino) pirimidina-2-carbonitrilo

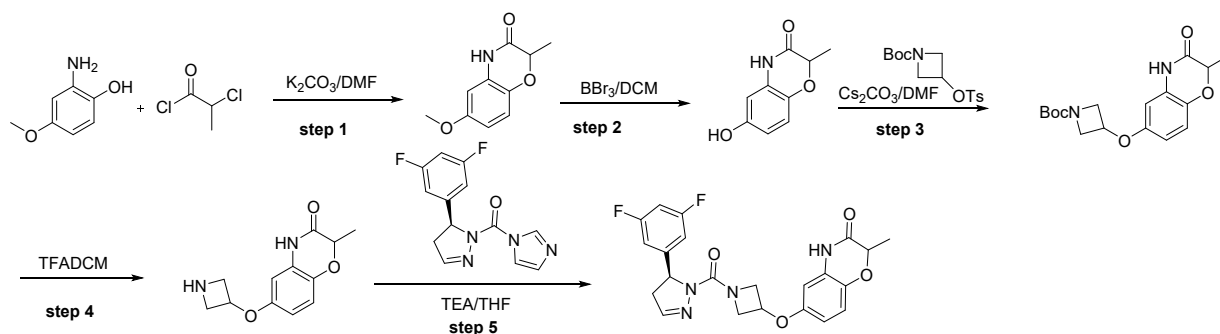


Paso 1. Preparación de (R) -3 - ((2-cianopirimidin-4-il) amino) pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. Matraz seco de una boca de 100 ml de terc-butil (R) -3-aminopirrolidina-1-carboxilato (187 mg, 1,0 mmol), 4-cloropirimidina-2-carbonitrilo (140 mg, 1,0 mmol), Cs_2CO_3 (978 mg, 3,0 mmol) y DMF (5ml). El sistema de reacción se agitó a 100 ° C durante 3 horas. El residuo se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar (R) -3 - ((2-cianopirimidin-4-il) amino) pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (sólido amarillo, 280 mg, rendimiento: 96,8 por ciento). CL-EM (IEN) m/z : [$M + H$] = 290,2

Paso 2. Preparación de (R) -4- (pirrolidin-3-ilamino) pirimidina-2-carbonitrilo. A una mezcla vigorosamente agitada de terc-butil (R) -3 - ((2-cianopirimidin-4-il) amino) pirrolidin-1-carboxilato (280 mg, 0,97 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota TFA (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se concentró al vacío para producir (R) -4- (pirrolidin-3-ilamino) pirimidina-2-carbonitrilo (180 mg en bruto) como un sólido amarillo. CL-EM (IEN) m/z : [$M + H$] = 190,2

Paso 3. Preparación de 4 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) amino) pirimidina -2-carbonitrilo. Matraz seco de una boca de 50 ml (R) -4- (pirrolidin-3-ilamino) pirimidina-2-carbonitrilo (180 mg, 0,95 mmol), (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5 -dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona (193 mg, 0,7 mmol) y TEA (7 ml) en THF (15 ml). El sistema de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y luego se concentró. Producto bruto Cromatografía en columna (eluyente: relación en volumen de éter de petróleo / acetato de etilo: 100/1 a 55/45) para dar 4 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) amino) pirimidina-2-carbonitrilo 348 (sólido blanco, 51 mg, rendimiento: 18,3 por ciento). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,76 - 6,65 (m, 3 H), 6,49 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 5,88 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,30 (dd, J = 12,0, 8,5 Hz, 1 H), 4,79 (d, J = 74,7 Hz, 1 H), 3,96 (dd, J = 12,5, 4,9 Hz, 1 H), 3,80-3,69 (m, 1 H), 3,65 (d, J = 11,5 Hz, 2 H), 3,37 (ddd, J = 18,6, 12,0, 1,8 Hz, 1 H), 2,72 (ddd, J = 18,6, 8,5, 1,6 Hz, 1 H), 2,25-2,12 (m, 1 H), 2,06 - 1,97 (m, 1 H). CL-EM (IEN) m / z: [M + H] = 398,2

Compuesto 349: 6 - ((1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -2-metilo -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona



Paso 1: Se disolvieron 2-amino-4-metoxifenol (800 mg, 5,76 mmol), cloruro de 2-cloropropanoilo (731 mg, 5,76 mmol) y K₂CO₃ (1,59 g, 11,5 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla se agitó a 100°C. durante la noche. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE / EA = 5/1) para dar 6-metoxi-2-metil-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona como un sólido amarillo (850 mg). Rendimiento 76,6%. CL-EM (m / z) 194,2 (M + H⁺).

Paso 2: Se añadió BBr₃ (1,6 ml, 1,66 mmol) a la solución de 6-metoxi-2-metil-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona (160 mg, 0,83 mmol) en DCM (5 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a ta durante 3 horas. Se añadió H₂O y se obtuvieron 90 mg de 6-hidroxi-2-metil-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona como un sólido gris. Rendimiento 60,4%

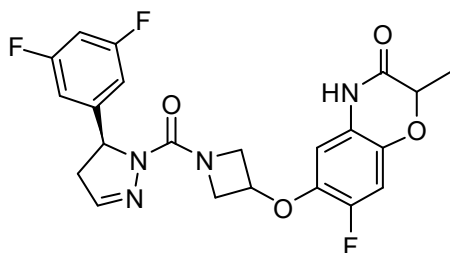
Paso 3: Se disolvió 6-hidroxi-2-metil-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona (90 mg, 0,5 mmol), 3- (tosiloxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (181 mg, 0,55 mmol) y CS₂CO₃ (326 mg, 1,0

mmol) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE / EA = 5/1) para dar terc-butilo 3 - ((2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6-il) oxi) azetidina-1-carboxilato como un aceite incoloro (15 mg). Rendimiento 9,0% CL-EM (m / z) 333,2 (M-H⁺).

Pasos 4 y 5: El compuesto del título 349 se preparó de manera análoga a la preparación de 192. Rendimiento 23,1% ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,33 (brs, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81 - 6,71 (m, 3H), 6,71 - 6,59 (m, 1H) , 6,33 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,37 - 5,31 (m, 1H), 4,89-4,78 (m, 1H), 4,65 - 4,43 (m , 3 H), 4,30 - 4,05 (m, 2 H), 3,41-3,31 (m, 1 H), 2,74-2,62 m, 1 H), 1,56 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 3 H). CL-EM (m/z) 443,2 (M + H⁺).

Compuesto 350: 6 - ((1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidina-3-il) oxi) -7-fluoro -2-metil-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona

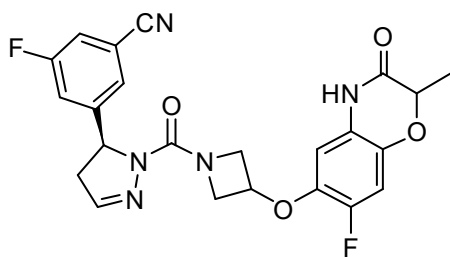
El compuesto del título 350 se preparó de una manera análoga a la preparación de 349. Después de la separación por HPLC quiral para producir dos enantiómeros únicos desconocidos 350-A y 350-B:



(350-B) CL-EM (m / z): 461,3 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,33 (s, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 4H), 6,67 (tt, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 12,2, 6,3 Hz, 1H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 4,59 (q, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,55 - 4,44 (m, 2 H), 4,40 - 4,31 (m, 1 H), 4,21 - 4,11 (m, 1 H), 3,38 (ddd, J = 18,6, 12,1, 1,7 Hz, 1 H), 2,69 (ddd, J = 18,6, 6,3, 1,8 Hz, 1 H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

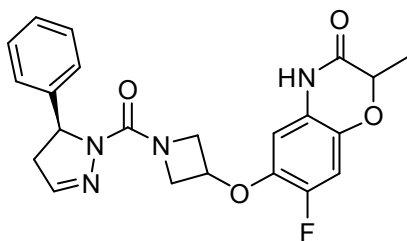
(350-A) CL-EM (m / z): 461,3 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,31 (s, 1H), 6,82 - 6,70 (m, 4H), 6,71 - 6,64 (m, 1 H), 6,23 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,41 (dd, J = 12,1, 6,2 Hz, 1 H), 4,88 - 4,80 (m, 1 H), 4,57 (q, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,53 - 4,45 (m, 2 H), 4,40 - 4,32 (m, 1 H), 4,20 - 4,11 (m, 1 H), 3,37 (ddd, J = 18,5, 12,1, 1,7 Hz, 1 H), 2,69 (ddd, J = 18,5, 6,2, 1,8 Hz, 1 H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

Compuesto 351: 3-fluoro-5 - ((5S) -1- (3 - ((7-fluoro-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4]) oxazin-6-il) oxi) azetidina-1-carbonil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il) benzonitrilo



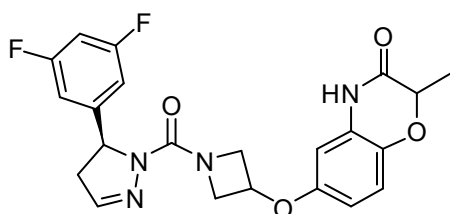
El compuesto del título 351 se preparó de manera análoga a la preparación del compuesto 349. CL-EM (m / z): 468,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,01 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,25 - 7,17 (m, 2 H), 6,86 - 6,84 (m, 1 H), 6,78 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 5,52 - 5,42 (m, 1 H), 4,90 - 4,83 (m, 1 H), 4,66 - 4,56 (m, 1 H), 4,55 - 4,45 (m, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 3.43 (ddd, J = 18.7, 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 18.7, 6.4, 1.7 Hz, 1H), 1,57 - 1,53 (m, 3H).

Compuesto 352: 7-fluoro-2-metil-6 - ((1 - ((S) -5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-il) oxi) -2H -benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona



El compuesto del título 352 se preparó de manera análoga a la preparación del compuesto 349. CL-MS (m / z): 425,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,44 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 7,33 - 7,27 (m, 2 H), 7,25 - 7,19 (m, 3 H), 6,81 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5,45 - 5,38 (m, 1H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,58 (qd, J = 6,8, 4,3 Hz, 1 H), 4,52 - 4,42 (m, 2 H), 4,36 - 4,28 (m, 1 H), 4,19 - 4,12 (m, 1 H), 3,37 (ddd, J = 18,6, 12,1, 1,7 Hz, 1 H), 2,74 (ddd, J = 18,6, 6,0, 1,7 Hz, 1 H), 1,55 (dd, J = 6,8, 1,3 Hz, 3 H).

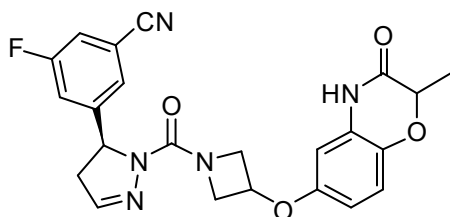
Compuesto 353: 6 - ((1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-il) oxi) -2-metilo -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona



El compuesto del título 353 se preparó de manera análoga a la preparación del compuesto 349. CL-MS (m / z): 443,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,99 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,79 - 6,77 (m, 1 H), 6,77 - 6,72 (m, 2 H), 6,68 (tt, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5,36 - 5,28 (m, 1H), 4,88 - 4,81 (m, 1H), 4,58 (qd,

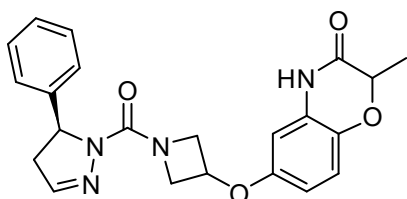
J = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 18,6, 12,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,69 (ddd, J = 18,6, 6,4, 1,7 Hz, 1 H), 1,56 (dd, J = 6,8, 1,4 Hz, 3 H).

Compuesto 354: 3-fluoro-5 - ((5S) -1- (3 - ((2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-6- il) oxi) azetidin-1-carbonil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il) benzonitrilo



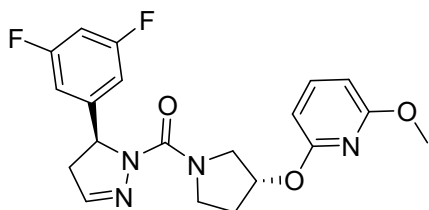
El compuesto del título 354 se preparó de manera análoga a la preparación del compuesto 349. CL-EM (m / z): 450,4 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,85 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,25 - 7,16 (m, 2 H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,82 (s, 1H), 6,36 - 6,30 (m, 1H), 6,28 - 6,22 (m, 1H), 5,47 - 5,36 (m, 1H), 4,89 - 4,79 (m, 1H), 4,62 - 4,44 (m, 3H), 4,34 - 4,21 (m, 1 H), 4,20 - 4,08 (m, 1 H), 3,46 - 3,33 (m, 1 H), 2,68 (ddd, J = 18,5, 6,5, 1,7 Hz, 1 H), 1,58 - 1,52 (m, 3 H).

Compuesto 355: 2-metil-6 - ((1 - ((S) -5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidin-3-il) oxi) -2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H) -ona



El compuesto del título 355 se preparó de forma análoga a la preparación del compuesto 349. CL-EM (m / z): 407,2 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,85 - 8,78 (ancho, 1 H), 7,33 - 7,28 (m, 2 H), 7,25 - 7,19 (m, 3 H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,80 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,32 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 6,25 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 5,38 (ddd, J = 12,1, 6,1, 1,9 Hz, 1H), 4,80 (tt, J = 6,4, 4,1 Hz, 1H), 4,57 (qd, J = 6,8, 1,8 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 8,3 Hz, 2H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 18,6, 12,1, 1,7 Hz, 2H), 2,74 (ddd, J = 18,6, 6,1, 1,8 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

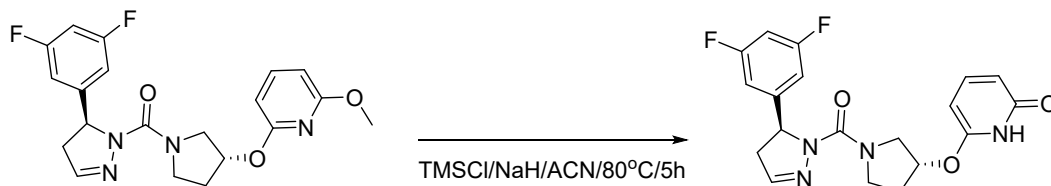
Compuesto 356: ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((R) -3 - ((6-metoxipiridin-2-il) oxi) pirrolidin-1-il) metanona



El compuesto del título 356 se preparó de manera análoga a la preparación de 256 rendimiento: 46,3%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,85 - 6,75

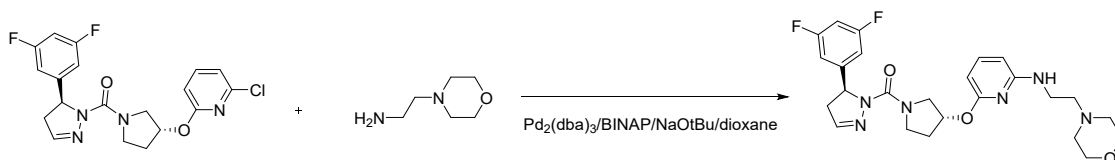
(m, 2 H), 6,71-6,64 (m, 1 H), 6,29 (dd, J = 9,6, 8,0 Hz, 2H), 5,55 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 - 3,59 (m, 2H), 3,36-3,25 (m, 1H), 2,74 - 2,44 (m, 3H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 1H). CL-EM (m / z) 403,2 (M + H⁺).

Compuesto 357: 6 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) piridin-2 (1H) -ona



A una solución de ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((R) -3 - ((6-metoxipiridin-2-il) oxi) pirrolidin-1-il), se añadió metanona (10 mg, 0,025 mmol) y NaI (11 mg, 0,075 mmol) en ACN (3 ml) TMSI (8 mg, 0,075 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. se concentró y el residuo se purificó por TLC (PE / EA = 1/1) para dar 6 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro- 1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) piridin-2 (1H) -ona 357 como un aceite incoloro (6 mg, 61,9%). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,43 (s, 1 H), 6,82 - 6,75 (m, 2 H), 6,72 - 6,53 (m, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,36 - 5,25 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,07 - 3,80 (m, 2H), 3,73 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 3,31 (dd, J = 18.4, 11,9 Hz, 1 H), 2,65 (dd, J = 18,3, 8,9 Hz, 1 H), 2,30 - 2,05 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 389,3 (M + H⁺).

Compuesto 358: ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((R) -3 - ((6 - ((2-morfolinoetil) amino)) piridin-2-il) oxi) pirrolidin-1-il) metanona

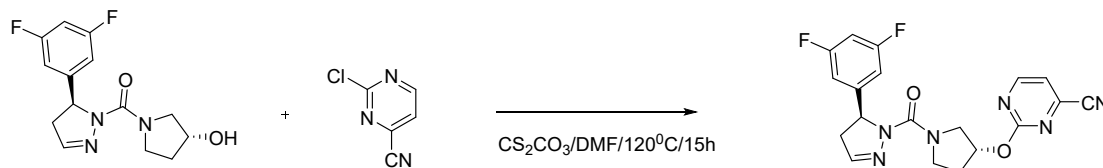


((R) -3 - ((6-cloropiridin-2-il) oxi) pirrolidin-1-il) ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (20 mg, 0,05 mmol), 2-morfolinoetan-1-amina (13 mg, 0,1 mmol), NaOtBu (7,2 mg, 0,075 mmol), Pd₂(dba)₃ (4,5 mg, 0,005 mmol) BINAP (3 mg, 0,005 mmol) y se añadió a dioxano (3 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 90°C durante la noche. se concentró y el residuo se purificó por TLC (DCM / MeOH = 20/1) para dar el compuesto del título 358 como un aceite marrón (5 mg, 20,0%)

RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,35 - 7,17 (m, 1 H). 6,80 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 6,68 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,16 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,03 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,37-5,30 (m, 1H), 4,31 - 3,67 (m, 9H), 3,66-3,42 (m, 3H), 3,41 - 3,15 (m, 3H), 3,10-2,77 (m, 3H), 2,72 - 2,58 (m, 1H), 2,30 - 2,04 (m, 2 H).

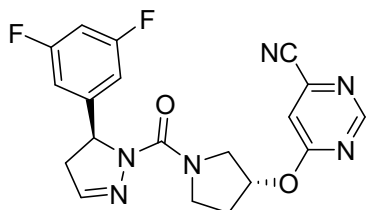
CL-EM (m / z) 501,3 (M + H⁺).

Compuesto 359: 2 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) pirimidina-4-carbonitrilo



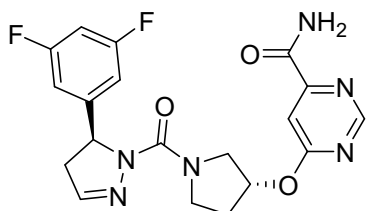
((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((R) -3-hidroxipirrolidin-1-il) metanona (70 mg, 0,24 mmol), 2-cloropirimidin-4-carbonitrilo (40 mg, 0,29 mmol) y CS₂CO₃ (156 mg, 0,48 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante la noche. concentrado y purificado por TLC (DCM / MeOH = 25/1) para dar el compuesto del título 359 como un aceite incoloro (12 mg, 12,6%) ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,51 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,83 - 6,62 (m, 3 H), 5,75-5,65 (m, 1 H), 5,32 (dd, J = 12,0, 8,8 Hz, 1 H), 4,13 - 3,92 (m, 2 H), 3,89 - 3,63 (m, 3 H), 3,42-3,24 (m, 1 H), 2,74-2,61 (m, 1 H), 2,30-2,12 (m, 2 H). CL-EM [M + H]⁺: 399,2. CL-EM (m / z) 399,2 (M + H⁺).

Compuesto 360: 6 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) pirimidina-4-carbonitrilo



El compuesto del título 360 se preparó de forma análoga a la preparación de 256. Rendimiento: 12,6%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,84 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 6,84 - 6,66 (m, 3 H), 5,71 (t, J = 4,6 Hz, 1 H), 5,32 (dd, J = 12,0, 8,8 Hz, 1 H), 4,01 (dd, J = 13,6, 4,4 Hz, 1 H), 3,93 - 3,71 (m, 2 H), 3,60-3,42 (m, 2 H), 3,40-3,26 (m, 1 H), 2,73-2,62 (m, 1 H), 2,29-2,13 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 399,2 (M + H⁺).

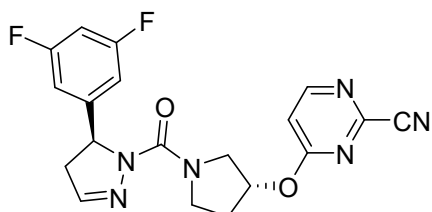
Compuesto 361: 6 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) pirimidina-4-carboxamida



El compuesto del título 361 se preparó de manera análoga a la preparación de 360.

Rendimiento 14.0% ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.78 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.86 - 6.59 (m, 4H), 5.70 (t, J = 4,4 Hz, 1 H), 5.40 - 5.26 (m, 1 H), 4.12 - 3.85 (m, 2 H), 3.83-3.55 (m, 3 H), 3.44 - 3.25 (m, 1 H), 2.75-2.63 (m, 1 H) , 2.33-2.11 (m, 2H). CL-EM (m / z) 417,2 (M + H⁺).

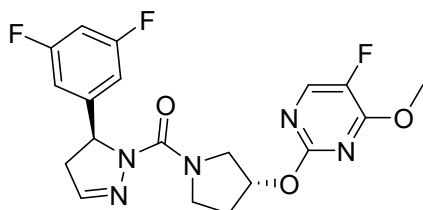
Compuesto 362: 4 - (((R)-1 - ((S)-5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) pirimidina-2-carbonitrilo



El compuesto del título 362 se preparó de manera análoga a la preparación de 256.

Rendimiento: 22,2% ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,51 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,85 - 6,72 (m, 2 H), 6,72 - 6,56 (m, 1 H), 5,73-5,67 (m, 1 H), 5,40 - 5,24 (m, 1 H), 4,03 (dd, J = 13,6, 4,4 Hz, 1 H), 3,92 - 3,64 (m, 3 H), 3,63-2,3,43 (m, 1 H), 3,41-3,28 (m, 1 H), 2,714-3,63 (m, 1 H), 2,31 - 2,03 (m, 2 H)). CL-EM (m / z) 399,2 (M + H⁺).

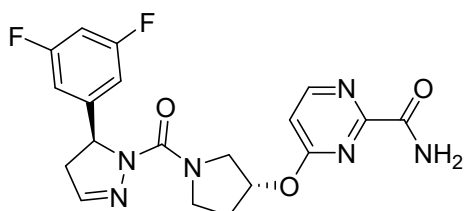
Compuesto 363: ((S)-5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((R)-3 - ((5-fluoro-4-metoxipirimidin-2) -il) oxi) pirrolidin-1-il) metanona



El compuesto del título 363 se preparó de una manera análoga a la preparación de 256.

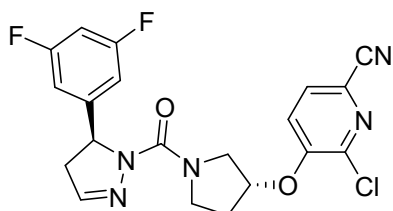
Rendimiento del 3,0%. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,83 - 6,73 (m, 2 H), 6,72 - 6,60 (m, 1 H), 5,46 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 5.35 - 5.27 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.60-3.43 (m, 2H), 3.37-3.26 (m, 1 H), 2,72-2,61 (m, 1 H), 2,35 - 2,05 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 442,3 (M + H⁺).

Compuesto 364: 4 - (((R)-1 - ((S)-5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-il) oxi) pirimidina-2-carboxamida



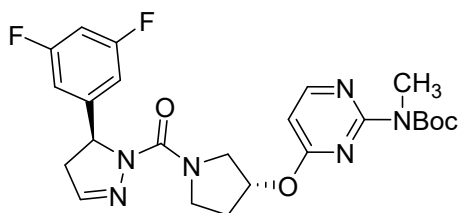
El compuesto del título 364 se preparó con un rendimiento del 50% a partir del compuesto 363 mediante hidrolización usando NaOH 1 N en MeOH. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,56 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 6,93 - 6,72 (m, 3 H), 6,71 - 6,54 (m, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 5,36 - 5,25 (m, 1 H), 4,03 (dd, J = 13,2, 4,2 Hz, 1 H), 3,93 - 3,76 (m, 2 H), 3,76-3,58 (dd, J = 17,2, 8,0 Hz, 2 H), 3,39-3,26 (m, 1 H), 2,72-2,60 (m, 1 H), 2,30-2,11 m, 2 H). CL-EM (m / z) 417,2 ($M + H^+$).

Compuesto 365: 6-cloro-5 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3- il) oxi) picolinonitrilo



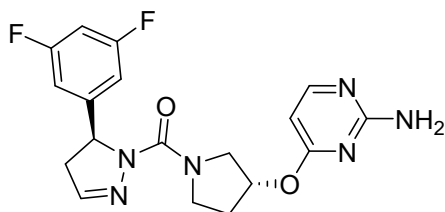
El compuesto del título 365 se preparó de manera análoga a la preparación de 256. Rendimiento 9,3%. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,62 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,88 - 6,74 (m, 2 H), 6,73-6,63 (m, 1H), 5,31 (dd, J = 12,0, 8,8 Hz, 1H), 5,01 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,14-3,89 (m, 2H), 3,88-3,58 (m, 3H), 3,39 -3,28 (m, 1 H), 2,74-2,62 (m, 1 H), 2,37 - 2,10 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 432,2 ($M + H^+$).

Compuesto 366: terc-butil (4 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3- il) oxi) pirimidin-2-il) (metil) carbamato



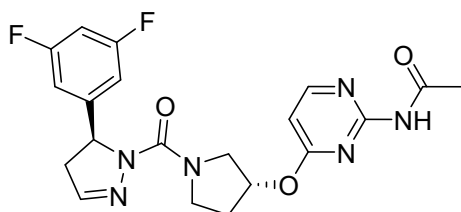
El compuesto del título 366 se preparó de manera análoga a la preparación de 256. Rendimiento 66,7% ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,35 (dd, J = 5,6, 0,8 Hz, 1H), 6,89 - 6,74 (m, 2H), 6,72 - 6,62 (m, 1H), 6,40 (dd, J = 5,6, 0,8 Hz, 1 H), 5,65 (t, J = 4,4 Hz, 1 H), 5,31 (dd, J = 12,0, 4,4 Hz, 1 H), 3,98 (dd, J = 13,2, 4,4 Hz, 1 H), 3,93 - 3,78 (m, 2H), 3,76 - 3,61 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,28 - 2,05 (m, 2 H), 1,53 (s, 9 H). CL-EM (m / z) 503,3 ($M + H^+$)

Compuesto 367: ((R) -3 - ((2-aminopirimidin-4-il) oxi) pirrolidin-1-il) ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H -pirazol-1-il) metanona



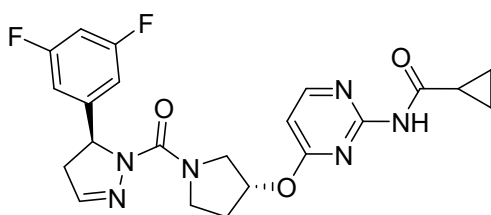
El compuesto del título 367 se preparó de manera análoga a la preparación de 256. Rendimiento 94,1%. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,79 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,69 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,68 (s, 1 H), 5,31 (t, J = 10,4 Hz, 1 H), 4,07-3,96 (m, 1 H), 3,94-3,79 (m, 2 H), 3,78-3,64 (m, 2 H), 3,34 (dd, J = 18,4, 11,6 Hz, 1 H), 2,70 (dd, J = 18,4, 8,4 Hz, 1 H), 2,29-2,13 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 389,2 (M + H ⁺)

Compuesto 368: N- (4 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-ilo) oxi) pirimidin-2-il) acetamida



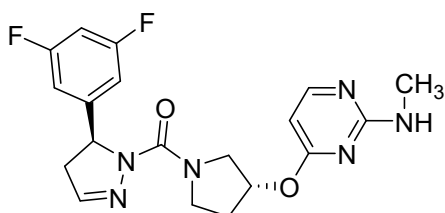
El compuesto del título 368 se preparó con un rendimiento del 40% a partir del compuesto 367 mediante reacción de acetilación. CL-EM (m / z) 431,3 (M + H ⁺)

Compuesto 369: N- (4 - (((R) -1 - ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) pirrolidin-3-ilo) oxi) pirimidin-2-il) ciclopropanocarboxamida



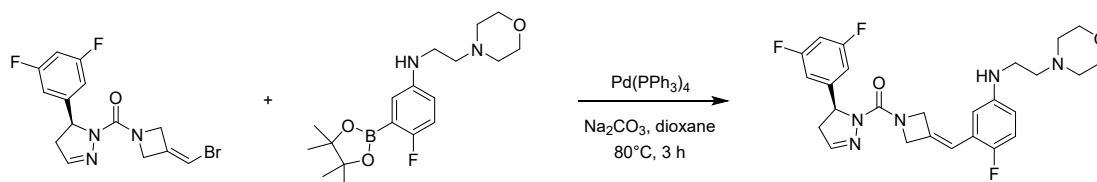
El compuesto del título 369 se preparó con un rendimiento del 67,6% a partir del compuesto 367 mediante reacción de acilación. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,45 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 6,87 - 6,74 (m, 2 H), 6,72-6,62 (m, 1 H), 6,40 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 5,62 (t, J = 4,4 Hz, 1 H), 5,31 (dd, J = 12,0,9,6 Hz, 1 H), 3,97 (dd, J = 13,3, 4,4 Hz, 1 H), 3,90 - 3,76 (m, 2H), 3,75 - 3,55 (m, 2H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,71-2,63 m, 1H), 2,29 - 2,05 (m, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 1H), 1,20-1,14 (m, 2H), 0,98 - 0,83 (m, 2H). CL-EM (m / z) 457,3 (M + H ⁺)

Compuesto 370: ((S) -5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) ((R) -3 - ((2-(metilamino) pirimidin-4- il) oxi) pirrolidin-1-il) metanona



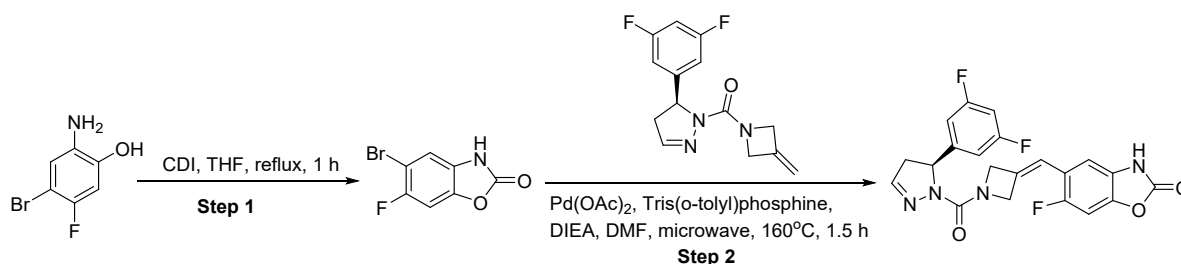
El compuesto del título 370 se preparó de una manera análoga a la preparación de 256. Rendimiento 88,2%. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,85 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,86 - 6,75 (m, 2 H), 6,72-6,64 (m, 1 H), 6,15 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 5,32 (dd, J = 12,0, 8,8 Hz, 1 H), 4,10 - 3,99 (m, 1 H), 3,95 - 3,80 (m, 2 H), 3,79 - 3,62 (m, 2 H), 3,34 (dd, J = 18,4, 11,9 Hz, 1 H), 3,07 (d, J = 4,0 Hz, 3 H), 2,70 (dd, J = 18,4, 8,8 Hz, 1 H), 2,35 - 2,16 (m, 2 H). CL-EM (m/z) 403,2 ($M + H^+$)

Compuesto 371: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3- (2-fluoro-5 - ((2-morfolinoetil) amino) bencilideno) azetidin-1-il) metanona



(S) - (3- (bromometilen) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona (51 mg, 0,142 mmol) fue disuelto en dioxano (3 mL) y agua (1,5 mL). Seguido de la adición de 4-fluoro-N- (2-morfolinoetil) -3- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) anilina (50 mg, 0,142 mmol) y Na_2CO_3 (30 mg, 0,285 mmol), luego la mezcla de reacción se desgasificó con argón tres veces y se agitó a 80°C durante 3 h. Se añadió EtOAc (150 ml) y se agitó a 20 °C. Seguido de una solución acuosa de NaHCO_3 (150 mL). Las capas orgánicas se lavaron con agua (100 ml x 3) y salmuera (100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó por pre-HPLC para dar 10 mg del compuesto del título 371 como un sólido blanco. Rendimiento: 14,3%. Masa (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 499,2, encontrado 500,1 [$M+H$] $^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 6.83 – 6.80 (m, 1H), 6.78-6.62 (m, 3H), 6.10 (s, 1H), 5.30 (dd, J = 12.1, 6.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 4.9 Hz, 8H), 3.65-3.46 (m, 1H), 3.44-3.28 (m, 3H), 3.11-2.92 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 1.24 (s, 6H).

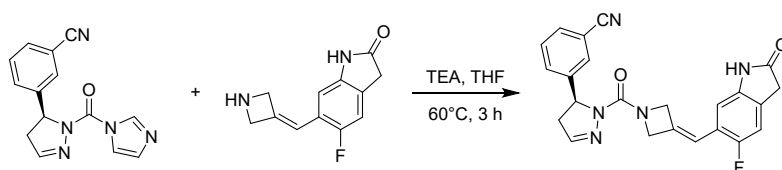
Compuesto 372: (S) -5 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-ilidén) metil) -6-fluorobenzo [d] oxazol-2 (3H) -ona



Paso 1: Se disolvió 2-amino-4-bromo-5-fluorofenol (300 mg, 1,46 mmol) en 12 ml de THF seco. Se añadió CDI (283 mg, 1,75 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución resultante se concentró al vacío, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 300 mg de 5-bromo-6-fluorobenzo [d] oxazol-2 (3H) -ona en forma de un sólido amarillo. rendimiento: 89%.

Paso 2: El compuesto del título (S) -5 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-ilidén) metil) -6-fluorobenzo [d] oxazol-2 (3H) -ona (10 mg) se preparó con un rendimiento del 18% como un sólido blanco a partir de 5-bromo-6-fluorobenzo [d] oxazol-2 (3H) -ona y (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5- dihidro-1H-pirazol-1-il) (3-metileneazetidín-1-il) metanona de acuerdo con el procedimiento descrito para 372. CL-EM (m / z): 429,1 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,99 - 9,63 (ancho, 1 H), 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,82 - 6,74 (m, 2 H), 6,72 - 6,63 (m, 2 H), 6,49 (s, 1 H), 5,66 - 5,48 (m, 1 H), 5,16 - 4,81 (m, 4 H), 3,54 - 3,36 (m, 1 H), 2,82 - 2,66 (m, 1 H).

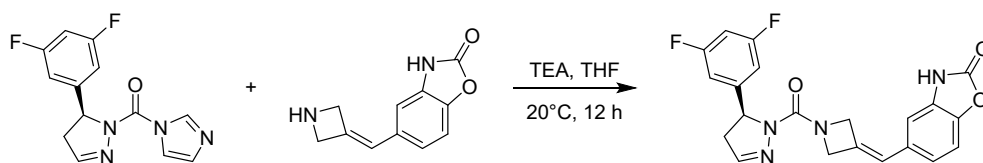
Compuesto 373: (S) -3- (1- (3 - ((5-fluoro-2-oxoindolín-6-il) metilén) azetidina-1-carbonil) - 4,5-dihidro-1H-pirazol-5- yl) benzonitrilo



El compuesto del título 373 se preparó con un rendimiento del 28,1% a partir de 6- (azetidín-3-ilidénmetil) -5-fluoroindolín-2-ona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 203. Masa (ESI): m / z calculado para C₂₃H₁₈FN₅O₂ 415,1, encontrado 416,0 [M + H]⁺.

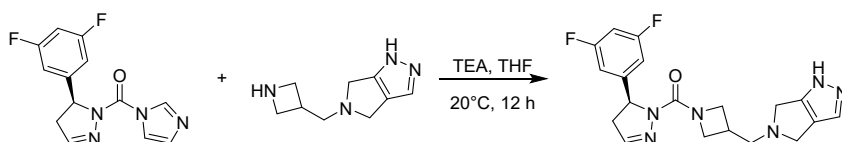
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,77 (s, 1 H), 7,60-7,44 (m, 3 H), 6,98-6,83 (m, 3 H), 6,58 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,39-5,34 (dd, J = 12,2, 6,5 Hz, 1 H), 4,97-4,85 (m, 2 H), 3,66-3,63 (m, 1 H), 3,47-3,40 (m, 1 H), 2,88-2,70 (m, 2H), 1,47-1,02 (m, 2H).

Compuesto 374: (S) -5 - ((1- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) azetidín-3-ilidén) metil) benzo [d] oxazol-2 (3H) -ona



El compuesto del título 374 se preparó con un rendimiento del 47,3% a partir de 5- (azetidin-3-ilidenmetil) benzo [d] oxazol-2 (3H) -ona de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 203. Masa (ESI): m / z calc. para $C_{21}H_{16}F_2N_4O_3$ 410,1, encontrado 411,0 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,57 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,13-7,02 (m, 2 H), 6,97-6,85 (m, 3 H), 6,83 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,36-6,34 (m, 1 H), 5,26 (dd, J = 12,1, 6,7 Hz, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 3,39 (ddd, J = 18,7, 12,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,64 (ddd, J = 18,6, 6,7, 1,8 Hz, 1 H).

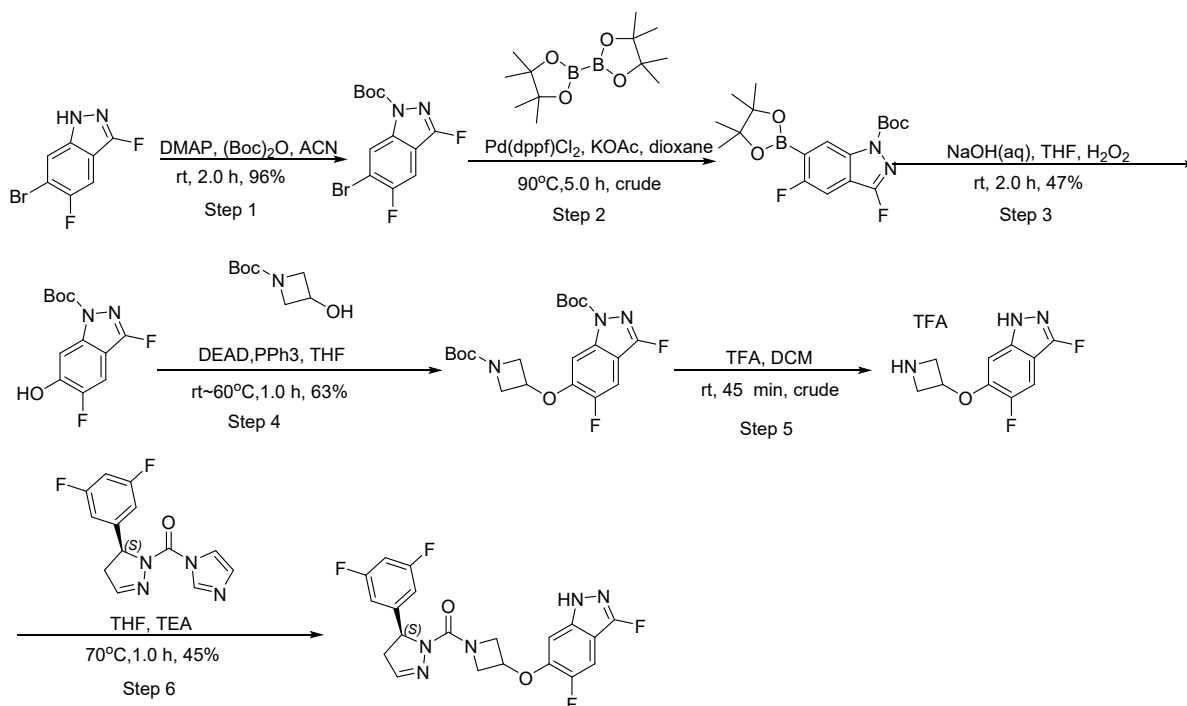
Compuesto 375: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (3 - ((4,6-dihidropirrolo [3,4-c] pirazol) -5 (1H) -il) metil) azetidin-1-il) metanona



El compuesto del título 375 se preparó con un rendimiento del 45,2% a partir de 5- (azetidin-3-ilmetil) -1,4,5,6-tetrahidropirrolo [3,4-c] pirazol de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 203. Masa (ESI): m / z calculado para $C_{19}H_{20}F_2N_6O$ 386,2, encontrado 386,1 [M + H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,75 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,10 (tt, J = 9,3, 2,4 Hz, 1 H), 7,05-6,94 (m, 1 H), 6,94-6,75 (m, 2 H), 5,20 (dd, J = 12,1, 6,6 Hz, 1 H), 4,14 (d, J = 7,5 Hz, 6 H), 3,85-3,76 (m, 2 H), 3,50-3,18 (m, 2 H), 3,08 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,95-2,88 (m, 1 H), 2,62 (ddd, J = 18,7, 6,6, 1,8 Hz, 1 H).

Compuesto 376: (S) - (3 - ((3,5-difluoro-1H-indazol-6-il) oxi) azetidin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro -1H-pirazol-1-il) metanona



Paso 1: 6-bromo-3,5-difluoro-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo. Se disolvió 6-bromo-3,5-difluoro-1H-indazol (4,0 g, 17,16 mmol) en 40 ml de ACN seco. Se añadieron (Boc) 2O (5,6 g, 25,57 mmol), DMAP (208 mg, 1,71 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (5,5 g, 96%) en forma de sólidos amarillos. (ES, m / s): 333,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Paso 2: 3,5-difluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo. Se disolvió 6-bromo-3,5-difluoro-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (5,0 g, 15,01 mmol) en 100 ml de dioxano seco. 4,4,4', 4', 5,5,5', 5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,7 g, 22,53 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,09 g, 1,49 mmol), se añadieron KOAc (3,0 g, 30,61 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5,0 horas a 90 grados C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado (9 g, bruto) como un aceite marrón que se usó para siguiente paso sin más purificación. (EN, m / s): 281,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Paso 3: 3,5-difluoro-6-hidroxi-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo. Se disolvió 3,5-difluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (9,0 g, bruto) en 100 ml de THF seco y NaOH (acuoso) (50 ml, 1 N). Se añadió H_2O_2 (50 ml, 3% en H_2O) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2,0 horas a temperatura ambiente. El pH de la mezcla resultante se ajustó a 3-4 con HCl (acuoso, 1 N). La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al

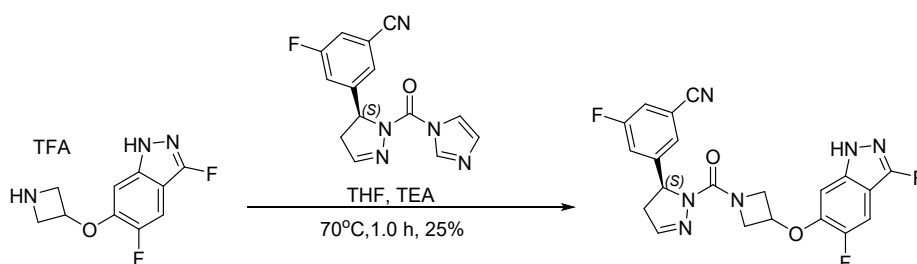
vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (1,9 g, 47%) como un aceite amarillo. (ES, m / s): 271,2 [M + H]⁺

Paso 4: 6 - ((1- (terc-butoxicarbonil) azetidín-3-il) oxi) -3,5-difluoro-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo. Se disolvió 3,5-difluoro-6-hidroxi-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 5,55 mmol) en 30 ml de THF seco. Se añadió DEAD (1,45 g, 8,33 mmol), 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,15 g, 6,65 mmol), PPh₃ (2,18 g, 8,32 mmol) a la solución anterior a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 45 minutos a 60 grados C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (1,5 g, 63%) como un sólido blanco. (EN, m / s): 426,3 [M + H]⁺

Paso 5: Frifluoroacetato de 6- (azetidín-3-iloxi) -3,5-difluoro-1H-indazol. Se disolvió 6 - ((1- (terc-butoxicarbonil) azetidín-3-il) oxi) -3,5-difluoro-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,35 mmol) en 5 ml de DCM. Se añadió TFA (2 ml) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto deseado (300 mg, en bruto) como un aceite marrón que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. (ES, m / s): 225,3 [M-H]⁻

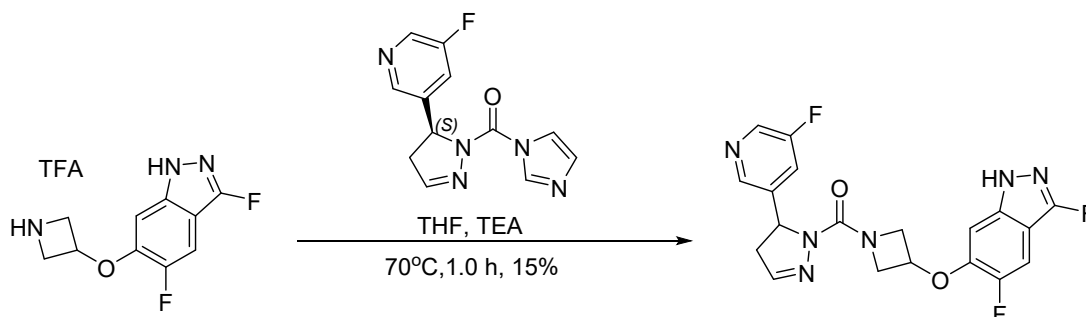
Paso 6: (S) - (3 - ((3,5-difluoro-1H-indazol-6-il) oxi) azetidín-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H- pirazol-1-il) metanona. Se disolvió (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H- pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona en 5 ml de THF seco y 2 ml de TEA. Se añadió frifluoroacetato de 6- (azetidín-3-iloxi) -3,5-difluoro-1H-indazol (300 mg, bruto) en 5 ml de THF a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,0 hora a 70°C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 376 (69 mg, 45%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 434,3 [M + H]⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,41 (brs, 1H), 7,60 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,11 (tt, J = 9,4, 2,4 Hz, 1 H), 7,03 - 7,00 (m, 1 H), 6,95 - 6,87 (m, 2 H), 6,83 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1 H), 5,24 (dd, J = 12,2, 6,6 Hz, 1 H), 5,20-5,13 (m, 1 H), 4,53 (sa, 2 H), 4,05 (sa, 2 H), 3,43 - 3,37 (m, 1 H), 2,69 - 2,59 (m, 1 H).

Compuesto 377: (S) -3- (1- (3 - ((3,5-difluoro-1H-indazol-6-il) oxi) azetidina-1-carbonil) -4,5-dihidro-1H-pirazol- 5-il) -5-fluorobenzonitrilo



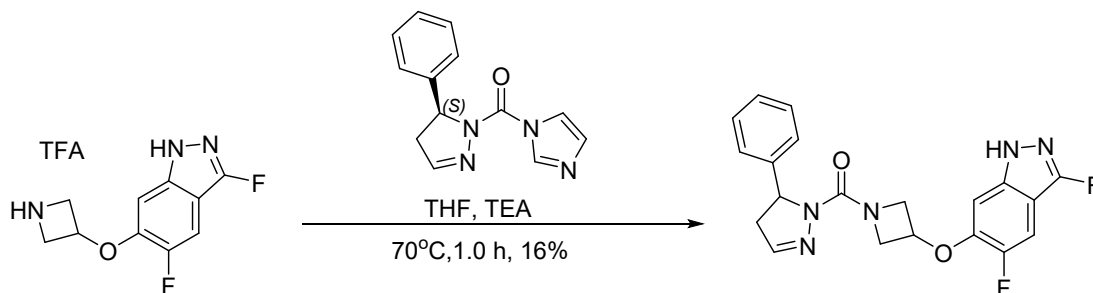
El compuesto del título 377 como un sólido blanco (13 mg, 25%) se preparó a partir de (S) -3-(1-(1H-imidazol-1-carbonil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo)-5-fluorobenzonitrilo y 6-(azetidin-3-iloxi)-3,5-difluoro-1H-indazol frifluoroacetato de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 376 (ES, m / s): 441,4 [M + H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,41 (brs, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,6, 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,37 (m, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 12,2, 6,8 Hz, 1H), 5,20 - 5,12 (m, 1H), 4,53 (brs, 2 H), 4,02 (sa, 2 H), 3,44 - 3,37 (m, 1 H), 2,70 (ddd, J = 18,8, 7,0, 1,6 Hz, 1 H).

Compuesto 378: (3 - ((3,5-difluoro-1H-indazol-6-il) oxi) azetidin-1-il) (5- (5-fluoropiridin-3-il) -4,5-dihidro-1H -pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 378 como un sólido blanco (10 mg, 15%) se preparó a partir de (S) - (5- (5-fluoropiridin-3-il) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (1H-imidazol-1-il) metanona y frifluoroacetato de 6- (azetidin-3-iloxi) -3,5-difluoro-1H-indazol de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 376 (ES, m / s): 417,4 [M + H]⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,40 (sa, 1 H), 8,46 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,34 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 7,54 (dt, J = 9,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,06 - 7,03 (m, 1 H), 6,81 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1 H), 5,29 (dd, J = 12,2, 6,8 Hz, 1 H), 5,18 - 5,10 (m, 1 H), 4,51 (sa, 2 H), 4,03 (sa, 2 H), 3,45-3,36 (m, 1 H), 2,76 - 2,63 (m, 1 H).

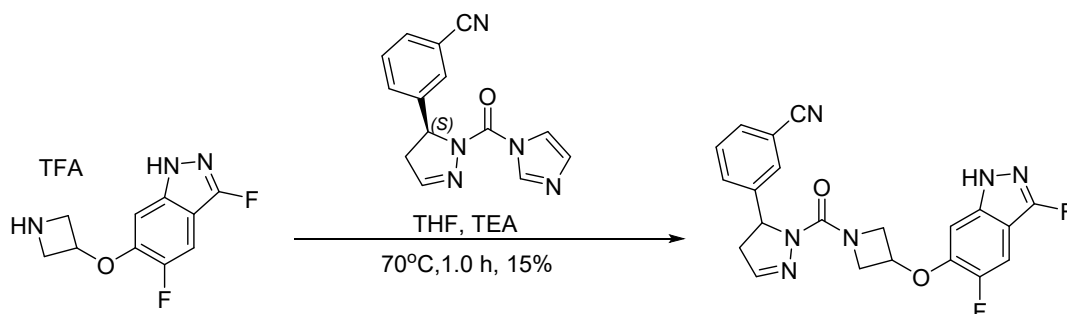
Compuesto 379: (3 - ((3,5-difluoro-1H-indazol-6-il) oxi) azetidin-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona



El compuesto del título 379 como un sólido blanco (10 mg, 16%) se preparó a partir de (S) - (1H-imidazol-1-il) (5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) metanona y frifluoroacetato de 6- (azetidin-3-iloxi) -3,5-difluoro-1H-indazol de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto

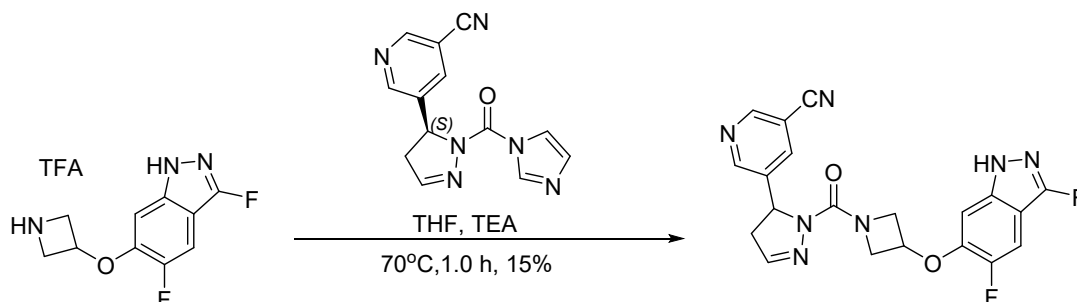
376. (ES, m / s): 398,4 [M + H]⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,40 (sa, 1H), 7,59 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 7,01 - 6,99 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 5,20 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 5,17-5,12 (m, 1H), 4,50 (brs, 2H), 4,00 (brs, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H).

Compuesto 380: 3- (1- (3 - ((3,5-difluoro-1H-indazol-6-il) oxi) azetidin-1-carbonil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo) benzonitrilo



El compuesto del título 380 como un sólido blanco (10 mg, 15%) se preparó a partir de (S) -3- (1- (1H-imidazol-1-carbonil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo) benzonitrilo y trifluoroacetato de 6- (azetidin-3-iloxi) -3,5-difluoro-1H-indazol de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 376 (ES, m / s): 423,4 [M + H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,40 (brs, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,64 (brs, 1H), 7,59 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 5,26 (dd, J = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 5,18-5,12 (m, 1H), 4,51 (brs, 2H), 4,01 (sa, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H).

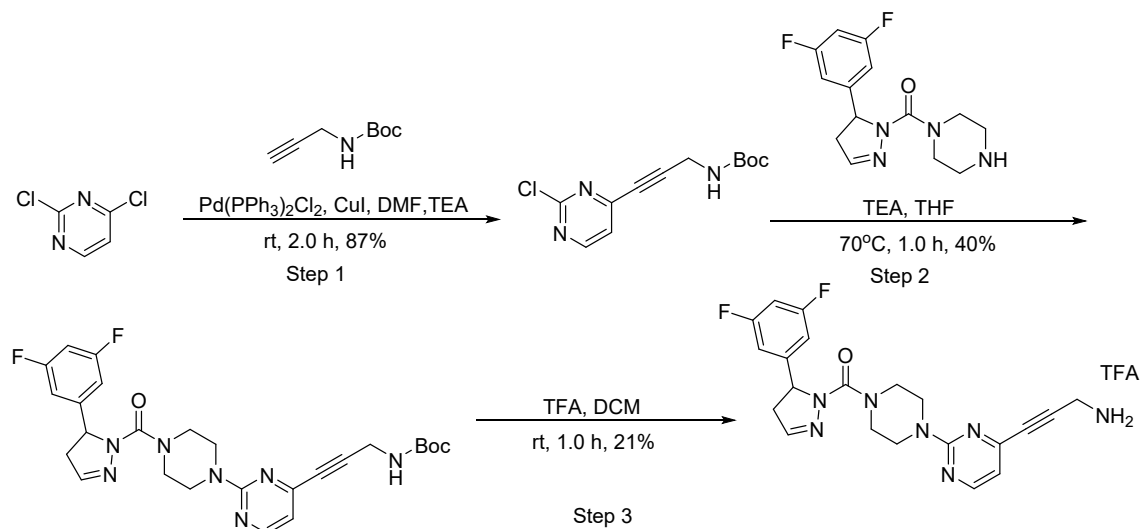
Compuesto 381: 5- (1- (3 - ((3,5-difluoro-1H-indazol-6-il) oxi) azetidin-1-carbonil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo) nicotinonitrilo



El compuesto del título 381 como un sólido blanco (10 mg, 15%) se preparó a partir de (S) -5- (1- (1H-imidazol-1-carbonil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo) nicotinonitrilo y trifluoroacetato de 6- (azetidin-3-iloxi) -3,5-difluoro-1H-indazol de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 376 (ES, m / s): 423,4 [M + H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,40 (sa, 1 H), 8,91 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,16 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 10,6

Hz, 1 H), 7,07 - 7,03 (m, 1 H), 6,81 (dd, J = 6,8, 2,2 Hz, 1 H), 5,30 (dd, J = 12,2, 7,2 Hz, 1 H), 5,18 - 5,11 (m, 1H), 4,51 (sa, 2H), 4,04 (sa, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H).

Compuesto 382: (4- (4- (3-aminoprop-1-in-1-il) pirimidin-2-il) piperazin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro Frifluoroacetato de -1H-pirazol-1-il) metanona.



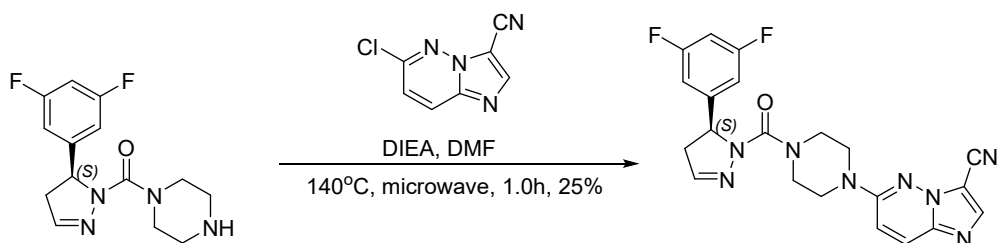
Paso 1: (3- (2-cloropirimidin-4-il) prop-2-in-1-il) carbamato de terc-butilo. Se disolvió 2,4-dicloropirimidina (444 mg, 3,00 mmol) en 20 ml de DMF seca y TEA (2 ml). Se añadieron prop-2-in-1-ilcarbamato de terc-butilo (930 mg, 6,00 mmol), Pd (PPh₃)₂Cl₂ (210 mg, 0,30 mmol), CuI (114 mg, 0,60 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2,0 horas a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado (700 mg, 87%) en forma de sólidos de color marrón que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. (ES, m / s): 268,5 [M + H]⁺

Paso 2: terc-butil (3- (2- (4- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) pirimidin-4-il) prop Carbamato de -2-yn-1-ilo. Se disolvió (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin-1-il) metanona (300 mg, 1,12 mmol) en 5 ml de THF seco. Se añadió terc-butil (3- (2-cloropirimidin-4-il) prop-2-in-1-il) carbamato (331 mg, 1,12 mmol), TEA (227 mg, 2,24 mmol) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,0 hora a 70° C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (200 mg, 40%) como un sólido marrón. (ES, m / s): 526,5 [M + H]⁺

Paso 3: (4- (4- (3-aminoprop-1-in-1-il) pirimidin-2-il) piperazin-1-il) (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H- frifluoroacetato de pirazol-1-il) metanona. terc-butil (3- (2- (4- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) pirimidin-4-il) prop -2-in-1-il)

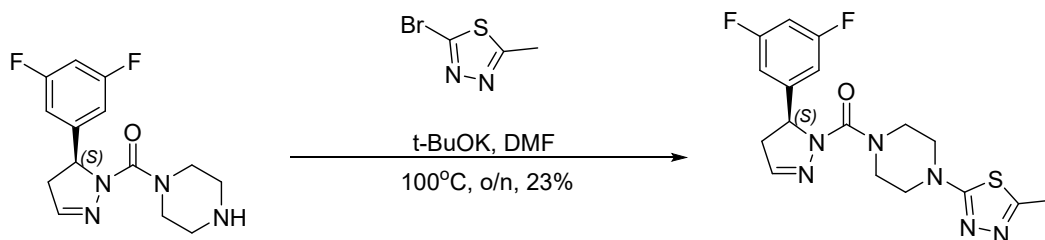
carbamato (50 mg, 0,09 mmol) se disolvió en 4 ml de DCM seco. Se añadió TFA (1 ml) a la solución anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,0 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. Purificación por Flash-Prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, gel de sílice C18; fase móvil, H₂O (0,05% TFA) / ACN = 100: 0 aumentando a H₂O (0,05% TFA) / ACN = 60:40 en 25 min; Detector, UV 254 nm. para dar el compuesto del título 382 (10 mg, 21%) como un sólido amarillo. (ES, m / s): 426,2 [M + H]⁺ + RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,36 (sa, 2 H), 7,15-7,07 (m, 2H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,26 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 4,07 (brs, 2H), 3,81 - 3,49 (m, 8H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H).

Compuesto 383: (S) -6- (4- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) imidazo [1,2-b] piridazina-3-carbonitrilo



Se disolvió (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin-1-il) metanona (165 mg, 0,56 mmol) en 4 ml de DMF seco. Se añadieron 6-cloroimidazo [1,2-b] piridazina-3-carbonitrilo (100 mg, 0,56 mmol) y DIEA (145 mg, 1,12 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,0 hora a 140°C en microondas. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 383 (60 mg, 25%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 437,4 [M + H]⁺ + RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ 8,26 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 7,13–7,06 (m, 2 H), 7,02–6,96 (m, 2 H), 5,28–5,20 (m, 1 H), 3,61 (m, 8 H), 3,39–3,32 (m, 1 H), 2,68-2,58 (m, 1 H).

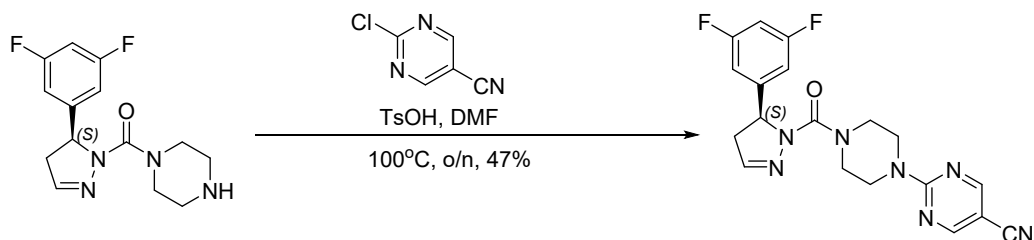
Compuesto 384: (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (4- (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2- yl) piperazin-1-il) metanona



Se disolvió (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin-1-il) metanona (100 mg, 0,34 mmol) en 10 ml de DMF seco. Se añadieron 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol (91 mg, 0,51 mmol) y t-BuOK (77 mg, 0,68 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura

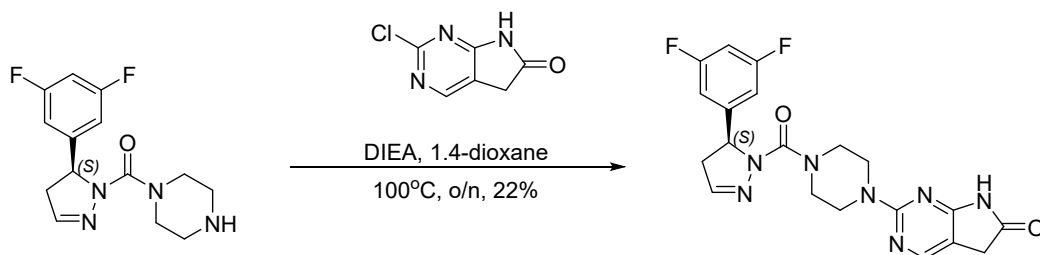
ambiente. La mezcla se agitó durante 1 noche a 100°C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 384 (30 mg, 23%) como un sólido amarillo. (ES, m / s): 393,2 [M + H]⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ 7,13–7,06 (m, 2 H), 6,98 (dt, J = 8,7, 2,0 Hz, 2 H), 5,24 (dd, J = 11,6, 9,8 Hz, 1 H), 3,73–3,65 (m, 2 H), 3,53–3,47 (m, 2 H), 3,45–3,37 (m, 4 H), 3,37–3,33 (m, 1 H), 2,68–2,58 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H).

Compuesto 385: (S) -2- (4- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) pirimidina-5-carbonitrilo



Se disolvió (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin-1-il) metanona (200 mg, 0,68 mmol) en 10 ml de DMF seco. Se añadieron 2-cloropirimidin-5-carbonitrilo (95 mg, 0,68 mmol) y TsOH (39 mg, 0,20 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 noche a 100°C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 385 (126 mg, 47%) como un sólido blanco. (ES, m / s): 398,2 [M + H]⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ 8,55 - 8,53 (m, 2H), 6,91 - 6,82 (m, 2H), 6,80 - 6,71 (m, 2H), 5,01 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.52 (m, 4H), 3.48 - 3.23 (m, 4H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H).

Compuesto 386: (S) -2- (4- (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil) piperazin-1-il) -5,7-dihidro- 6H-pirrólo [2,3-d] pirimidin-6-ona



Se disolvió (S) - (5- (3,5-difluorofenil) -4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (piperazin-1-il) metanona (100 mg, 0,34 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano seco. Se añadieron 2-cloro-5,7-dihidro-6H-pirrólo [2,3-d] pirimidin-6-ona (86 mg, 0,51 mmol) y DIEA (88 mg, 0,68 mmol) a la solución anterior bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 noche a 100°C. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título 386 (32 mg, 22%) como un sólido rosa. (ES, m / s): 428,2 [M + H]⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO – d₆) δ 11,10 (sa,

1H), 7,93 (sa, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 7,02 - 6,93 (m, 2 H), 5,24 (t, J = 10,8 Hz, 1 H), 3,77 - 3,44 (m, 8 H), 3,40 (s, 2 H), 3,39 - 3,34 (m, 1 H), 2,67-2,58 (m, 1H).