

DERIVADOS DE PIRAZOL COMO INHIBIDORES DE BROMODOMINIO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de pirazol que son inhibidores de bromodominio, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y al uso de los compuestos o de las composiciones en el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones, por ejemplo, afecciones autoinmunitarias y/o inflamatorias agudas o crónicas, infecciones víricas y cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los genomas de los organismos eucarióticos están muy organizados dentro del núcleo de la célula. Las cadenas largas de ADN dúplex se envuelven alrededor de un octámero de proteínas histonas (que generalmente comprende dos copias de histonas H2A, H2B, H3 y H4) para formar un nucleosoma. Esta unidad básica se comprime después mediante la acumulación y el pliegue de los nucleosomas para formar una estructura de cromatina muy condensada. Son posibles numerosos estados de condensación diferentes y la rigidez de esta estructura varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el procesamiento de división celular. La estructura de la cromatina juega un papel crítico en la regulación de la transcripción génica, que no puede ocurrir de forma eficiente a partir de cromatina altamente condensada. La estructura de la cromatina está controlada por una serie de modificaciones postraduccionales en proteínas histonas, principalmente las histonas H3 y H4, y más comúnmente dentro de las colas de histonas que se extienden más allá de la estructura del nucleosoma principal. Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinilación y SUMOilación. Estas marcas epigenéticas son escritas y borradas por enzimas específicas, que colocan las marcas en restos específicos dentro de la cola de histona, formando de este modo un código epigenético, que después la célula interpreta para permitir una regulación génica específica de la estructura de la cromatina y, de este modo, de

la transcripción.

La acetilación de la histona generalmente está asociada a la activación de la transcripción génica, debido a que la modificación afloja la interacción del ADN y el octámero de histona mediante el cambio de la electrostática. Además de este cambio físico, las proteínas específicas reconocen y se unen a los restos de lisina acetilados dentro de las histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son dominios pequeños (de aproximadamente 110 aminoácidos) distintos dentro de las proteínas, que se unen comúnmente a los restos de lisina acetilados, pero no exclusivamente, en el contexto de las histonas. Hay una familia de alrededor de 50 proteínas que se sabe que contienen bromodominios y tienen una gama de funciones dentro de la célula.

La familia de proteínas BET que contienen bromodominios comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT) que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse a dos restos de lisina acetilados en estrecha proximidad, aumentando la especificidad de la interacción. Numerando desde el extremo N-terminal de cada proteína BET, los bromodominios en tándem están normalmente etiquetados como dominio de unión 1 (BD1) y dominio de unión 2 (BD2) (Chung y col., *J Med. Chem.*, **2011**, 54, 3827-3838).

Chan y col. informan que la inhibición del bromodominio BET inhibe las respuestas transcripcionales a la señalización de la citoquina Jak STAT de una manera específica de gen en monocitos humanos, lo que sugiere que la inhibición de BET reduce parcialmente la inflamación a través de la supresión de la actividad de citoquinas. (Chan y col., *Eur. J. Immunol.*, **2015**, 45: 287-297).

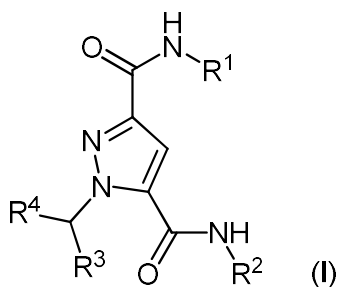
Klein y col. informan de que el inhibidor de proteína de bromodominio I-BET151 inhibe la expresión de genes inflamatorios y enzimas de degradación de la matriz

en fibroblastos sinoviales de artritis reumatoide, lo que sugiere un potencial terapéutico en la dirección de proteínas lectoras epigenéticas en artritis reumatoide. (Klein y col., *Ann. Rheum. Dis.*, **2014**, 0:1-8).

- 5 Park-Min y col. informan que I-BET151 que se dirige a las proteínas bromadas y extra terminales (BET) que “leen” los estados de la cromatina uniéndose a histonas acetiladas, inhibe fuertemente la osteoclastogénesis. (Park-Min y col. *Nature Communications*, **2014**, 5, 5418).
- 10 Las solicitudes de patente internacional PCT/EP2016/070519, PCT/EP2016/072216 y PCT/EP2016/073532 describen, cada una, un número de derivados de piridona como inhibidores de bromodominio.

SUMARIO DE LA INVENCION

- 15 La invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



o una sal de los mismos

20

en los que:

R¹ es -alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo;

- 25 R² es -alquil C₀₋₃-cicloalquilo, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente

sustituido con uno, dos o tres grupos R^5 que pueden ser iguales o diferentes; o

R^2 es -alquil C_{0-4} -heterociclilo o $-(CH_2)_pO$ -heterociclilo en el que cada heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^9 que pueden ser iguales o diferentes; o

R^2 es H, $-CH_3$, -alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco flúor, -alquilo $C_{2-6}OR^6$, -alquilo $C_{2-6}NR^{10a}R^{11a}$, $-(CH_2)_mSO_2$ alquilo C_{1-3} , $-(CH_2)_mSO_2NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_mC(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_mCN$, $-(CH_2)_mCO_2R^6$, $-(CH_2)_mNHCO_2$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_mNHC(O)$ alquilo C_{1-4} o -heteroarilo $(CH_2)_n$ en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^7 que pueden ser iguales o diferentes;

R^3 es H, -alquilo C_{1-4} , ciclopropilo, $-CH_2F$, -alquilo $C_{1-3}OR^6$ o -alquilo $C_{1-3}CN$;

R^4 es fenilo o un grupo heteroarilo en el que cada uno está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^7 que pueden ser iguales o diferentes;

cada R^5 es independientemente halo, -alquilo $C_{0-6}-R^8$, -O-alquilo $C_{2-6}-R^8$, $-OCH_2$ fenilo, $-CN$ o $-SO_2$ alquilo C_{1-3} ;

R^6 es H o -alquilo C_{1-4} ;

cada R^7 es independientemente oxo, halo, -alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres flúor, -alquilo $C_{0-3}OR^6$, -alquilo $OC_{2-3}OR^6$, -alquilo $C_{0-3}NR^{10}R^{11}$, -alquilo $C_{0-3}-CONR^{10}R^{11}$, $-CN$, $-SO_2$ -alquilo C_{1-3} , $-SO_2NR^{10}R^{11}$ o $-SO_2$ fenilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-4} ;

R^8 es H, $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$ o heteroarilo;

cada R^9 es independientemente halo, -alquilo C_{1-4} , ciclopropilo, ciclobutilo, - CH_2CF_3 , - CH_2CHF_2 , - CH_2CH_2F , - $OCH_2CH_2OR^6$, -alquilo $C_{0-3}OR^6$, -alquilo $C_{0-3}NR^{10}R^{11}$, - $NHCH_2CH_2OR^6$, - $NHCO_2$ alquilo C_{1-4} , oxo, - $C(O)R^6$, - $C(O)OR^6$ o - $C(O)NR^{10}R^{11}$;

5

cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3} ; o R^{10} y R^{11} pueden unirse junto con el nitrógeno al cual están unidos, para formar un hetrociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, alquilo $C_{2-4}OH$, -OH y F;

10

cada uno de R^{10a} y R^{11a} se selecciona independientemente entre H y -alquilo C_{1-3} ;

m es un número entero seleccionado entre 2, 3 o 4;

15

n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 o 4; y

p es un número entero seleccionado entre 2, 3 o 4.

20 Los compuestos de la invención han demostrado ser inhibidores del bromodominio, en particular BD2 selectivo y pueden ser útiles en el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones, por ejemplo afecciones autoinmunes y/o inflamatorias, por ejemplo artritis reumatoide y cáncer. Por consiguiente, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula

25 (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también se refiere a procedimientos de tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con bromodominios usando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos se denominan en el presente documento como “compuestos de la invención”.

“BD2” se refiere al dominio de unión 2 de cualquiera de la familia BET de proteínas BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT.

“Alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, las expresiones “alquilo C₁₋₃” y “alquilo C₁₋₄”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 o de 1 a 4 átomos de carbono respectivamente. Además, la expresión “alquilo C₀₋₃” se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 0 (es decir un enlace) a 3 átomos de carbono. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen una, dos o tres ramificaciones. Un grupo alquilo puede formar parte de una cadena, por ejemplo, -alquilo C₀₋₃OR⁶ se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de 0 (es decir, un enlace) a 3 átomos de carbono unidos a un grupo R⁶. “Alquilo” incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, iso-butilo, *t*-butilo, pentilo y hexilo.

“Cicloalquilo” se refiere a un anillo de hidrocarburo mono o bicíclico saturado o a un anillo de hidrocarburo bicíclico espiroenlazado, que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos miembro en el anillo. Los ejemplos adecuados de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, espiro[3.3]heptanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, adamantilo, biciclo[3.1.0]hexanilo y biciclo[2.2.2]octanilo. “Cicloalquilo C₃₋₇” se refiere a un anillo de hidrocarburo mono o bicíclico o a un anillo de hidrocarburo bicíclico espiroenlazado saturado, que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos miembro en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋

incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo y biciclo[3.1.0]hexanilo.

“Halo” se refiere a un radical halógeno, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo.

5

“Heteroarilo” se refiere a un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 5, 6, 8, 9, 10 u 11 átomos miembro, incluyendo uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, en el que al menos una parte del grupo es aromática. El punto de unión al resto de la molécula puede ser mediante cualquier átomo de carbono o nitrógeno adecuado. Los ejemplos de grupos “heteroarilo” incluyen, pero sin limitación, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotienilo, benzazepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepinilo, indolizinilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, benzoimidazolilo, dihidrobenzoimidazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo, indazolilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirrolpiridinilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo y pteridinilo.

“Heteroarilo C₅₋₆” se refiere a un grupo aromático monocíclico que tiene 5 o 6 átomos miembro, incluyendo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. El punto de unión al resto de la molécula puede ser mediante cualquier átomo de carbono o nitrógeno adecuado. Los ejemplos de grupos “heteroarilo C₅₋₆” incluyen, pero sin limitación, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo,

oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

“Heteroátomo” se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.

5

“Heterociclilo” se refiere a un sistema de anillo no aromático heterocíclico, monocíclico o bicíclico que contiene 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos miembro en el anillo, incluyendo un heteroátomo y que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos

10 “heterociclilo” incluyen, pero sin limitación, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatolanilo, 1,3-oxatianoilo, 15 1,3-ditianilo, 1,4-oxatolanilo, 1,4-oxatianoilo, 1,4-ditianilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, azabicyclo[3.3.1]nonilo, azabicyclo[4.3.0]nonilo, oxabicyclo[2.2.1]heptilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiranilo, 1,5,9-triazaciclododecilo, 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, (1*r*,5*s*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo y (1*r*,5*s*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo.

20

“Heterociclilo de 4 a 7 miembros” se refiere a un sistema de anillo heterocíclico no aromático que contiene 4, 5, 6 o 7 átomos miembro en el anillo, incluyendo un heteroátomo y que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos “heterociclilo de 4 a 7 25 miembros” incluyen, pero sin limitación, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

“Átomos miembro” se refiere al átomo u átomos que forman una cadena o anillo. Cuando en una cadena y dentro de un anillo está presente más de un átomo

miembro, cada átomo miembro está unido covalentemente a un átomo miembro adyacente en la cadena o el anillo. Los átomos que forman un grupo sustituyente unido a una cadena o anillo no son átomos miembro en la cadena o el anillo.

- 5 “Sustituido” en referencia a un grupo indica que se reemplaza un átomo de hidrógeno unido a un átomo miembro dentro de un grupo. Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la condición implícita de que dicha sustitución concuerda con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente y que la sustitución da como resultado un compuesto estable (es decir uno que no
- 10 experimenta de forma espontánea una transformación tal como reordenamiento, ciclación o eliminación). En determinadas realizaciones, un único átomo puede sustituirse con más de un sustituyente siempre que dicha sustitución concuerde con la valencia permitida del átomo. Se definen en el presente documento los sustituyentes adecuados para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

15

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación u otro problema o complicación, acorde

20 con una relación beneficio/riesgo razonable.

25

“Excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros

25 ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan de modo que se eviten las interacciones que podrían reducir sustancialmente la eficacia del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuando se administran a un paciente. Además, cada excipiente debe ser, por supuesto, farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de pureza suficientemente alta.

"*Rac*" se refiere a la mezcla racémica de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de las mismas. Para los compuestos de la invención que están en forma cristalina, el experto en la materia apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden incluir disolventes no acuosos tales como etanol, alcohol isopropílico, dimetilsulfóxido (DMSO), ácido acético, etanolamina y acetato de etilo, o pueden incluir agua como el disolvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora en la red cristalina se denominan habitualmente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todas estos solvatos.

Se apreciará además que determinados compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo los distintos solvatos de los mismos, pueden mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de aparecer con diferentes estructuras cristalinas). Estas formas cristalinas diferentes se conocen habitualmente como "polimorfos". La invención incluye tales polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero se diferencian en el empaquetado, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado cristalino sólido. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos habitualmente presentan diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción de rayos X por polvo, que pueden usarse para identificación. Se apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos usados

en la fabricación del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión o disolvente pueden dar como resultado polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse de forma espontánea en otro polimorfo bajo determinadas condiciones. Las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) se pueden caracterizar y

5 diferenciar usando varias técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD), espectro infrarrojo (IR), espectro Raman, calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSRMN).

10

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados centros quirales) y pueden, por lo tanto, existir como enantiómeros individuales, diaestereoisómeros u otras formas estereoisoméricas o mezclas de las mismas. Los centros quirales, tales como

15 átomos de carbono quirales, también pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Cuando la estereoquímica de un centro quiral presente en la fórmula (I) o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, no se especifica, la estructura pretende abarcar cualquier estereoisómero y todas las mezclas de los mismos. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula

20 (I) que contienen uno o más centros quirales pueden usarse como mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros. Por consiguiente, la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) ya sea como isómeros individuales aislados como para estar sustancialmente libres del otro isómero (es

25 decir puro) o como mezclas (es decir mezclas racémicas). Un isómero individual aislado tal que esté sustancialmente libre del otro isómero (es decir, puro) puede aislarse de manera que menos del 10 %, particularmente menos de aproximadamente el 1 %, por ejemplo menos de aproximadamente el 0,1 % del otro isómero esté presente.

Los compuestos racémicos con un único estereocentro se denominan sin ninguna estereoquímica (enlace sencillo) o tienen la anotación (+/-) o *rac*. Los compuestos racémicos con dos o más estereocentros en los que se conoce la estereoquímica respectiva se denominan *cis* o *trans* tal como se representa en la estructura. Los enantiómeros individuales resueltos con una estereoquímica absoluta desconocida pero con una estereoquímica relativa conocida se citan como (*R** o *S**) con la estereoquímica relativa adecuada representada.

Cuando se representan diastereoisómeros y solo se hace referencia a la estereoquímica relativa, se usan símbolos de enlace en negrita o discontinuos (—/.....). Cuando se conoce la estereoquímica absoluta y el compuesto es un enantiómero individual, se usa según sea apropiado símbolos de cuñas en negrita o discontinuos (—/.....).

Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) que contienen uno o más centros asimétricos pueden resolverse por procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, dicha resolución puede llevarse a cabo (1) mediante formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) por reacción selectiva con un reactivo estereoisomérico específico, por ejemplo por oxidación enzimática o reducción; o (3) por cromatografía de gas-líquido o líquida en un entorno quiral, por ejemplo, en un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procesos de separación descritos anteriormente, se necesita una etapa adicional para liberar la forma deseada. Como alternativa, pueden sintetizarse estereoisómeros específicos por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o mediante conversión de un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

Se apreciará que, para los compuestos de fórmula (I) pueden observarse tautómeros. Cualquier comentario referente a la actividad biológica de un tautómero debe tomarse que incluye ambos tautómeros.

- 5 Debe entenderse que las referencias en el presente documento a los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos incluyen los compuestos de fórmula (I) en forma de bases libres o en forma de sales de los mismos, por ejemplo en forma de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, en una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en forma de la base
- 10 libre. En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos. En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- Debido a su posible uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I)
- 15 deseablemente son farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácidos o sales de adición de bases. Para una revisión de las sales farmacéuticamente aceptables véase Berge y col. *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19, (1977). Normalmente, una sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar fácilmente usando un ácido o base
- 20 deseado según sea apropiado. La sal resultante puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente.

- Puede formarse una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable por reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico
- 25 adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, ácido succínico, maleico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, aspártico, *p*-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico, tal como 2-naftalenosulfónico o hexanoico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para

dar la sal que normalmente se aísla por ejemplo por cristalización y filtración o por evaporación seguida de trituración. Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o ser por ejemplo una sal de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, *p*-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato) o hexanoato.

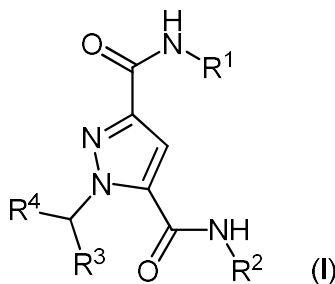
- 10 Pueden usarse otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo formiatos o trifluoroacetatos, por ejemplo, en el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) y están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

La invención incluye dentro de su ámbito todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de las sales de los compuestos de fórmula (I).

Se apreciará a partir de lo anterior que, incluidos dentro del ámbito de la invención, están los solvatos, isómeros y formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

ESTADO DE LA INVENCION

En un primer aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (I):



o una sal de los mismos

en los que:

5 R^1 es -alquilo C_{1-3} o ciclopropilo;

R^2 es -alquil C_{0-3} -cicloalquilo, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^5 que pueden ser iguales o diferentes; o

10 R^2 es -alquil C_{0-4} -heterociclilo o $-(CH_2)_pO$ -heterociclilo en el que cada heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^9 que pueden ser iguales o diferentes; o

R^2 es H, $-CH_3$, -alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o
15 cinco flúor, -alquilo $C_{2-6}OR^6$, -alquilo $C_{2-6}NR^{10a}R^{11a}$, $-(CH_2)_mSO_2$ alquilo C_{1-3} , $-(CH_2)_mSO_2NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_mC(O)NR^{10}R^{11}$, $-(CH_2)_mCN$, $-(CH_2)_mCO_2R^6$, $-(CH_2)_mNHCO_2$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_mNHC(O)$ alquilo C_{1-4} o -heteroarilo $(CH_2)_n$ en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^7 que pueden ser iguales o diferentes;

20

R^3 es H, -alquilo C_{1-4} , ciclopropilo, $-CH_2F$, -alquilo $C_{1-3}OR^6$ o -alquilo $C_{1-3}CN$;

R^4 es fenilo o un grupo heteroarilo en el que cada uno está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^7 que pueden ser iguales o diferentes;

25

cada R^5 es independientemente halo, -alquilo $C_{0-6}-R^8$, -O-alquilo $C_{2-6}-R^8$, -O- CH_2 fenilo, -CN o $-SO_2$ alquilo C_{1-3} ;

R^6 es H o -alquilo C_{1-4} ;

cada R^7 es independientemente oxo, halo, -alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres flúor, -alquilo $C_{0-3}OR^6$, -alquilo $OC_{2-3}OR^6$, -alquilo $C_{0-3}NR^{10}R^{11}$, -alquilo $C_{0-3}-CONR^{10}R^{11}$, -CN, $-SO_2$ -alquilo C_{1-3} , $-SO_2NR^{10}R^{11}$ o $-SO_2$ fenilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-4}

5

R^8 es H, $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$ o heteroarilo;

cada R^9 es independientemente halo, -alquilo C_{1-4} , ciclopropilo, ciclobutilo, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OR^6$, -alquilo $C_{0-3}OR^6$, -alquilo $C_{0-3}NR^{10}R^{11}$, $-NHCH_2CH_2OR^6$, $-NHCO_2$ alquilo C_{1-4} , oxo, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$ o $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

10

cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3} ; o R^{10} y R^{11} pueden unirse junto con el nitrógeno al cual están unidos, para formar un hetrociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, alquilo $C_{2-4}OH$, $-OH$ y F;

15

cada uno de R^{10a} y R^{11a} se selecciona independientemente entre H y -alquilo C_{1-3} ;

20

m es un número entero seleccionado entre 2, 3 o 4;

n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 o 4; y

25 p es un número entero seleccionado entre 2, 3 o 4.

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en el que:

R¹ es -alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo;

R² es -alquil C₀₋₃-cicloalquilo, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R⁵ que pueden ser iguales o diferentes; o

5

R² es -alquil C₀₋₄-heterociclilo o -(CH₂)_pO-heterociclilo en el que cada heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁹ que pueden ser iguales o diferentes; o

- 10 R² es H, -CH₃, -alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con hasta cinco flúor, -alquilo C₂₋₆OR⁶, -alquilo C₂₋₆NR^{10a}R^{11a}, -(CH₂)_mSO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_mSO₂NR¹⁰R¹¹, -(CH₂)_mC(O)NR¹⁰R¹¹, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mCO₂R⁶, -(CH₂)_mNHCO₂alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_mNHC(O)alquilo C₁₋₄ o -heteroarilo (CH₂)_n en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁷ que pueden ser iguales o
- 15 diferentes;

R³ es -H, -alquilo C₁₋₄, ciclopropilo, -CH₂F, -alquilo C₁₋₃OR⁶ o -alquilo C₁₋₃CN;

- R⁴ es fenilo o un grupo heteroarilo en el que cada uno está opcionalmente sustituido
- 20 con uno, dos o tres grupos R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;

cada R⁵ es independientemente halo, -alquilo C₀₋₆-R⁸, -O-alquilo C₂₋₆-R⁸, -CN o -SO₂alquilo C₁₋₃;

- 25 R⁶ es -H o -alquilo C₁₋₄;

cada R⁷ es independientemente oxo, halo, -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 flúor, -alquilo C₀₋₃OR⁶, -alquilo OC₀₋₃OR⁶, -alquilo C₀₋₃NR¹⁰R¹¹, -alquilo C₀₋₃-CONR¹⁰R¹¹, -CN, -SO₂-alquilo C₁₋₃ o -SO₂NR¹⁰R¹¹;

R^8 es $-H$, $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$ o heteroarilo;

5 cada R^9 es independientemente halo, -alquilo C_{1-4} , ciclopropilo, ciclobutilo, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OR^6$, -alquilo $C_{0-3}OR^6$, -alquilo $C_{0-3}NR^{10}R^{11}$, $-NHCH_2CH_2OR^6$, $-NHCO_2R^6$, oxo, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$ o $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

10 cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre $-H$ y -alquilo C_{1-3} ; o R^{10} y R^{11} pueden unirse junto con el nitrógeno al cual están unidos, para formar un heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con hasta 3 átomos de flúor, alquilo $C_{2-4}OH$, $-OH$ y F ;

cada uno de R^{10a} y R^{11a} se selecciona independientemente entre $-H$ y -alquilo C_{1-3} ;

15 m es un número entero seleccionado entre 2, 3 o 4;

n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 o 4; y

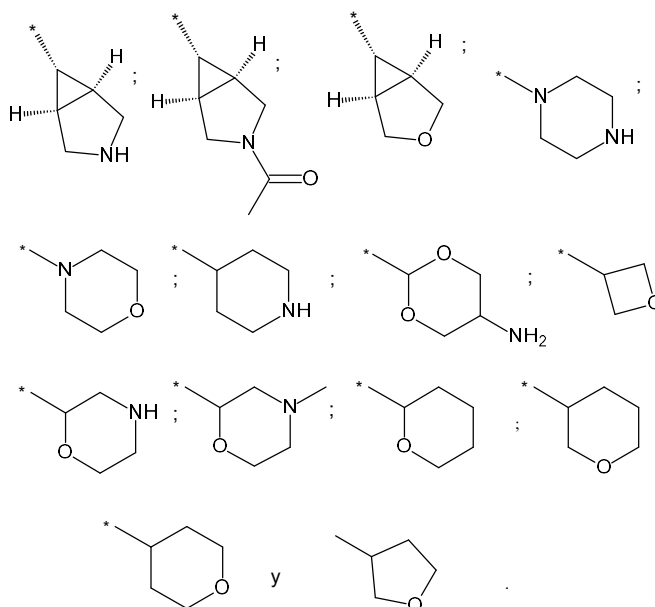
p es un número entero seleccionado entre 2, 3 o 4.

20

En una realización, R^1 es metilo.

25 En una realización, R^2 es -alquil C_{0-3} -cicloalquilo, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^5 que pueden ser iguales o diferentes. En una realización, R^2 es un grupo -alquil C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-7} , en el que el grupo cicloalquilo C_{3-7} se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o biciclo[3.1.0]hexanilo, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos R^5 que pueden ser iguales o diferentes. En otra realización R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o

- biciclo[3.1.0]hexanilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^5 que pueden ser iguales o diferentes. En otra realización R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o biciclo[3.1.0]hexanilo opcionalmente sustituido con un grupo R^5 seleccionado entre metilo, flúor y -OH. En una realización particular R^2 es un
- 5 ciclopropilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo. En otra realización particular R^2 es un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo OH. En otra realización R^2 es un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo metoxi.
- 10 En una realización, R^2 es -alquil C_{0-4} -heterociclilo o $-(CH_2)_pO$ -heterociclilo en el que cada heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^9 que pueden ser iguales o diferentes. En otra realización R^2 es -alquil C_{0-4} -heterociclilo en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^9 que pueden ser iguales o diferentes. En otra realización R^2 es -alquil C_{0-4} -
- 15 heterociclilo que es -heterociclilo, $-CH_2CH_2$ -heterociclilo o $-CH_2CH_2CH_2$ -heterociclilo. En otra realización R^2 es -alquil C_{0-4} -heterociclilo en el que el heterociclilo se selecciona entre oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydro-2*H*-piranilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, (1*r*,5*s*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo y (1*r*,5*s*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos por uno
- 20 o dos grupos R^9 que pueden ser iguales o diferentes. En otra realización R^2 es -alquil C_{0-4} -heterociclilo en el que el heterociclilo se selecciona entre oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydro-2*H*-piranilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, (1*r*,5*s*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo y (1*r*,5*s*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^9 seleccionados entre metilo, -
- 25 $C(O)CH_3$ y flúor. En una realización más R^2 es -alquil C_{0-4} -heterociclilo en el que el heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^9 , se selecciona entre:



* indica el punto de unión

En otra realización R^2 es H, $-\text{CH}_3$, alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco flúor, $-\text{alquilo } \text{C}_{2-6}\text{OR}^6$, $-\text{alquilo } \text{C}_{2-6}\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, -
 5 $(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-3}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, -
 $(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^6$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NHCO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC(O)alquilo } \text{C}_{1-4}$ o -
 $(\text{CH}_2)_n\text{heteroarilo}$ en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^7 que pueden ser iguales o diferentes.

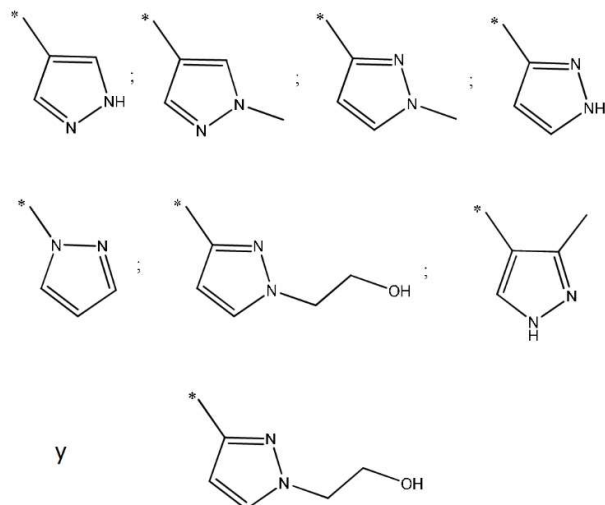
10 En otra realización R^2 se selecciona entre metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^6$, -
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OR}^6$, , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C(O)NHCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, -
 $(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^6$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ y $-(\text{CH}_2)_m\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

15

En otra realización R^2 es $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$ seleccionado entre metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. En otra realización R^2 es $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{OR}^6$ seleccionado entre $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^6$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^6$, -

CH₂CH(CH₃)OR⁶ y -CH₂CH₂CH(CH₃)OR⁶. En otra realización R² es -alquilo C₁₋₆NR¹⁰R¹¹ seleccionado entre -CH₂CH₂CH(CH₃)NR¹⁰R¹¹ y -CH₂CH₂CH₂NR¹⁰R¹¹. En otra realización R² es -(CH₂)_mSO₂CH₃. En otra realización R² es -(CH₂)_mC(O)NHCH₃. En otra realización R² es -(CH₂)_mCN. En otra realización R² es -
 5 -(CH₂)_mCO₂R⁶. En otra realización R² es -(CH₂)_mCF₃. En otra realización R² es -(CH₂)_mNHCO₂C(CH₃)₃.

En una realización, R² es -(CH₂)_nheteroarilo en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁷ que pueden ser iguales o
 10 diferentes. En una realización más R² es -(CH₂)_nheteroarilo C₅₋₆ en el que el heteroarilo C₅₋₆ se selecciona entre furanilo, tienilo, pirrolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo y pirimidinilo estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes R⁷ seleccionados
 15 independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄ (tal como metilo) y -alquilo C₀₋₃OR⁶. En otra realización se proporcionan compuestos de fórmula (I) en los que R² es -(CH₂)_nheteroarilo C₅₋₆ en el que el heteroarilo C₅₋₆ es pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o -alquilo C₀₋₃OR⁶. En una realización particular se proporcionan compuestos de fórmula (I) en los que R² es -(CH₂)_nheteroarilo C₅₋₆ en
 20 el que el grupo heteroarilo C₅₋₆ opcionalmente sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en



en el que * representa el punto de unión.

En una realización, R^3 es H, metilo, etilo, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OMe}$ o $-\text{CH}_2\text{CN}$. En una realización, R^3 es H, metilo, etilo o $-\text{CH}_2\text{OH}$.

En una realización, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^7 que pueden ser iguales o diferentes. En otra realización R^4 es fenilo sin sustituir. En otra realización R^4 es fenilo sustituido por uno o dos grupos R^7 que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre halo, $-\text{alquilo } C_{1-4}$ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres flúor, $-\text{alquilo } C_{0-3}\text{OR}^6$, $-\text{Oalquilo } C_{2-3}\text{OR}^6$ y $-\text{CN}$. En otra realización R^4 es fenilo sustituido por uno o dos grupos R^7 que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre halo, $-\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{alquilo } C_{0-3}\text{OR}^6$ y $-\text{CN}$. En otra realización R^4 es fenilo sustituido por un grupo R^7 entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, ciano y metoxi.

En otra realización R^4 es un grupo heteroarilo que es piridilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^7 que pueden ser iguales o diferentes. En otra realización R^4 es un grupo heteroarilo que es piridilo sin sustituir.

En otra realización R^4 es un grupo heteroarilo que es indolilo (por ejemplo 1H-indol-

4-ilo o 1*H*-indol-5-ilo) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^7 que pueden ser iguales o diferentes. En otra realización R^4 es un grupo heteroarilo que es 1*H*-indol-4-ilo.

- 5 En otra realización R^4 es un grupo heteroarilo que es un pirrolopiridinilo (por ejemplo, 1*H*-pirrolo[2,3,*b*]piridinilo o 1*H*-pirrolo[2,3,*c*]piridinil)) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^7 que pueden ser iguales o diferentes. En otra realización R^4 es un grupo heteroarilo que es pirrolopiridinilo sin sustituir.
- 10 En una realización cada R^5 es independientemente halo o -alquil C_{0-6} - R^8 en el que R^8 es H, OR^6 (tal como OH) o $NR^{10}R^{11}$ (tal como NH_2).

En una realización, R^6 es H, metilo, etilo o t-butilo.

- 15 En una realización cada R^7 es independientemente oxo, halo, -alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres flúor, -alquilo $C_{0-3}OR^6$, -alquilo $C_{0-3}NR^{10}R^{11}$, -alquilo $C_{0-3}CONR^{10}R^{11}$, -CN, $-SO_2$ -alquilo C_{1-3} o $-SO_2NR^{10}R^{11}$. En otra realización cada R^7 es independientemente halo, -alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres flúor, -alquil $C_{0-3}OR^6$ o CN.

20

En una realización cada R^7 es independientemente halo, -alquilo C_{1-4} , -alquilo $C_{0-3}OR^6$ o -CN;

En una realización, R^8 es H, -OH o metoxi.

25

En una realización cada R^9 es independientemente halo, alquilo C_{1-4} (tal como metilo), -alquilo $C_{0-3}OR^6$, -alquilo $C_{0-3}NR^{10}R^{11}$, oxo o $-C(O)R^6$ (tal como $C(O)CH_3$).

En una realización m es 2 o 3.

En una realización n es 0, 1 o 2. En una realización más n es 0. En otra realización más n es 2.

En una realización p es 2 o 3.

5

Debe entenderse que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos sustituyentes descritos anteriormente en el presente documento.

Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 261
10 y las sales de los mismos. Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 138 y las sales de los mismos.

En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:

15 N^5 -((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)- N^3 -metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida;

N^5 -((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)- N^3 -metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida; y

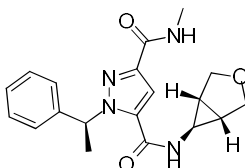
20

N^5 -((1*R*,3*R*,5*S*,6*r*)-3-hidroxibicyclo[3.1.0]hexan-6-il)- N^3 -metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida

o una de sus sales.

25

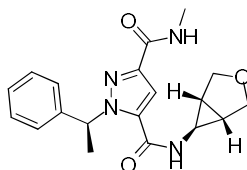
En una realización se proporciona



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

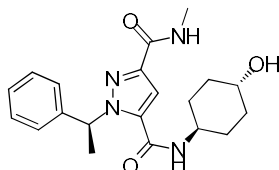
En una realización se proporciona

5



En una realización se proporciona

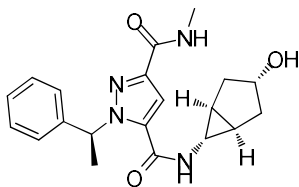
10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización se proporciona

15



En otra realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:

20 N^5 -((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((*S*)-1-(4-clorofenil)etil)- N^3 -metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida;

(*S*)- N^3 -metil-1-(1-feniletil)- N^5 -(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida;

1-((S)-1-(4-clorofenil)etil)- N^5 -((1*R*,3*R*,5*S*,6*r*)-3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexan-6-il)- N^3 -metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida;

1-((S)-1-(3-clorofenil)etil)- N^5 -((1*R*,3*R*,5*S*,6*r*)-3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexan-6-il)- N^3 -
5 metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida; y

N^5 -((1*R*,3*R*,5*S*,6*r*)-3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexan-6-il)- N^3 -metil-1-((S)-1-fenilpropil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida

10 o una de sus sales.

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes
15 farmacéuticamente aceptables.

En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está
20 indicado un inhibidor de bromodominio.

En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar
25 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la

fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.

- 5 Los compuestos de la invención pueden poseer un perfil mejorado con respecto a los inhibidores de BET conocidos (que incluyen propiedades tales como potencia, selectividad y/o capacidad de desarrollo). Ciertos compuestos de la invención pueden tener una combinación ventajosa de tales propiedades.

EXPOSICIÓN DEL USO

- 10 Los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos son inhibidores de bromodominio y, por tanto, se cree que tienen una potencial utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.

- 15 Se cree que los inhibidores de bromodominio son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades o afecciones relacionadas con inflamación sistémica o tisular, respuestas inflamatorias a infección o hipoxia, activación y proliferación celular, metabolismo de los lípidos, fibrosis y en la prevención y tratamiento de infecciones víricas.

20

- Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones autoinmunitarias y/o inflamatorias agudas o crónicas, tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, osteoartritis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad
- 25 intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, miocarditis, pericarditis, miositis, eccema, dermatitis (incluyendo dermatitis atópica), alopecia, vitíligo, enfermedades ampollas de la piel, nefritis, vasculitis, hipercolesterolemia, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Sjögren, sialoadenitis, oclusión de la vena

central de la retina, oclusión de la vena retiniana ramificada, síndrome de Irvine-Gass (poscataratas y posquirúrgicas), retinitis pigmentosa, pars planitis, retinocoroidopatía en perdigonada, membrana epirretiniana, edema macular quístico, telangiectasia parafoveal, maculopatías traccionales, síndromes de

5 tracción vitreomacular, desprendimiento de retina, neurorretinitis, edema macular idiopático, retinitis, síndrome del ojo seco (queratoconjuntivitis seca), queratoconjuntivitis primaveral, queratoconjuntivitis atópica, uveítis (tal como uveítis anterior, panuveítis, uveítis posterior, edema macular asociado a uveítis), escleritis, retinopatía diabética, edema macular diabético, distrofia macular

10 relacionada con la edad, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, hepatitis alcohólica aguda, hepatitis alcohólica crónica, esteatohepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis, cirrosis de Childs-Pugh, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis fulminante, hepatitis vírica crónica, hepatopatía alcohólica, esclerosis sistémica, esclerosis sistémica con

15 enfermedad pulmonar intersticial asociada, sarcoidosis, neurosarcoidosis, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes tipo I, diabetes tipo II, arteritis de células gigantes, nefritis que incluye nefritis lúpica, vasculitis con afectación de órganos tal como glomerulonefritis, vasculitis que incluye arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behçet,

20 enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, piodermia gangrenosa, vasculitis con afectación de órganos, rechazo agudo de órganos trasplantados y esclerosis sistémica.

En una realización, la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es

25 un trastorno del metabolismo lipídico mediado a través de la regulación de APO-A1, tal como hipercolesterolemia, aterosclerosis o enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno respiratorio, tal como asma o enfermedad obstructiva crónica de las

vías respiratorias.

En otra realización, la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno inflamatorio sistémico, tal como artritis reumatoide, osteoartritis, gota
 5 aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple o enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa).

En otra realización, la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es esclerosis múltiple.

10

En otra realización, la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es diabetes de tipo I.

En otra realización, la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es
 15 artritis reumatoide.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de la depresión.

20 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones producidas por bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tales como sepsis, sepsis aguda, síndrome de sepsis, choque séptico, endotoxemia, síndrome de respuesta sistémica inflamatoria (SIRS), síndrome de disfunción multiorgánica,
 25 síndrome de choque tóxico, lesión pulmonar aguda, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, síndromes postquirúrgicos, sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria y SIRS asociado con infecciones víricas tales como gripe, herpes zóster, herpes simple y coronavirus.

En una realización, la enfermedad o afección que implica una respuesta inflamatoria a una infección con bacterias, un virus, hongos, un parásito o sus toxinas es sepsis aguda.

- 5 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con lesión por isquemia-reperfusión, como el infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (derrame), síndromes coronarios agudos, lesión renal por reperfusión, trasplante de órganos, revascularización coronaria, procedimientos de derivación cardiopulmonar, embolia pulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o
- 10 periférica de extremidades.

- Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como enfermedades de las arterias coronarias (por ejemplo, angina de pecho o infarto de miocardio), hipertensión
- 15 arterial pulmonar, isquemia cerebrovascular (derrame), enfermedad cardíaca hipertensiva, enfermedad cardíaca reumática, cardiomiopatía, fibrilación auricular, cardiopatía congénita, endocarditis, aneurisma aórtica o enfermedad arterial periférica.

- 20 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas como la fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, fibrosis masiva progresiva, fibrosis renal, fibrosis hepática, cirrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), estenosis postoperatoria, formación de cicatrices de tipo queloides,
- 25 esclerodermia (que incluye morfea y esclerosis sistémica), fibrosis cardíaca, fibrosis auricular, fibrosis endomiocárdica, antiguo infarto de miocardio, artrofibrosis, contractura de Dupuytren, mediastínica, mielofibrosis, enfermedad de Peyronie, fibrosis sistémica nefrogénica, fibrosis retroperitoneal y capsulitis adhesiva.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones víricas, tales como infecciones por y reactivaciones del herpes simple, herpes labial, infecciones por y reactivaciones de herpes zoster, varicela, zóster, virus del papiloma humano (VPH), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasia cervical, infecciones por adenovirus, que incluye enfermedad respiratoria aguda, infecciones por poxvirus como la viruela bovina o viruela, o el virus de la peste porcina africana. En una realización, la infección vírica es una infección por VPH de los epitelios cutáneos o cervicales. En otra realización, la infección vírica es una infección por VIH latente.

10

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos óseos tales como osteoporosis, osteopenia, osteoartritis y espondilitis anquilosante.

15 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, que incluye cánceres hematológicos (tales como leucemia, linfoma y mieloma múltiple), cánceres epiteliales (que incluye carcinomas de pulmón, mama o colon), carcinomas de la línea media o tumores mesenquimáticos, hepáticos, renales o neurológicos.

20

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de uno o más cánceres seleccionados de cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, cáncer colorrectal, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, melanoma, carcinoma de células escamosas, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de huesos, cáncer de tiroides, leucemia linfoblástica de linfocitos T,

25

leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofilica crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, leucemia de linaje mixto, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de la vulva, cáncer de cuello de útero, cáncer de endometrio, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de glándula salival, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal), carcinoma de la línea media NUT y cáncer testicular.

En una realización, el cáncer es una leucemia, por ejemplo, una leucemia seleccionada entre leucemia monocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica y leucemia de linaje mixto (MLL). En otra realización, el cáncer es carcinoma de línea media NUT. En otra realización, el cáncer es mieloma múltiple. En otra realización, el cáncer es un cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón microcítico (SCLC). En otra realización, el cáncer es neuroblastoma. En otra realización, el cáncer es linfoma de Burkitt. En otra realización, el cáncer es cáncer de cuello uterino. En otra realización, el cáncer es cáncer de esófago. En otra realización, el cáncer es cáncer de ovarios. En otra realización, el cáncer es cáncer de mama. En otra realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En otra realización, el cáncer es cáncer de próstata. En otra realización, el cáncer es cáncer de próstata resistente a la castración.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tales como sepsis, quemaduras, pancreatitis, traumatismo importante, hemorragia e

isquemia. En esta realización, el inhibidor de bromodominio se administraría en el momento del diagnóstico para reducir la incidencia de: SIRS, el inicio del choque, síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye la aparición de lesión pulmonar aguda, SDRA, lesión aguda renal, hepática, cardíaca y gastrointestinal y mortalidad. En otra realización, el inhibidor de bromodominio se administraría antes de procedimientos quirúrgicos u otros asociados con un alto riesgo de sepsis, hemorragia, daño tisular extenso, SIRS o MODS (síndrome de disfunción orgánica múltiple). En una realización particular, la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominio es sepsis, síndrome de sepsis, choque séptico y endotoxemia. En otra realización, el inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de la pancreatitis aguda o crónica. En otra realización, el bromodominio está indicado para el tratamiento de quemaduras.

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia. En una realización se proporciona $N^5-((1R,5S,6r)-3\text{-oxabicyclo}[3.1.0]\text{hexan-6-il})-N^3\text{-metil-1-}((S)\text{-1-feniletil})\text{-1}H\text{-pirazol-3,5-dicarboxamida}$, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en terapia.

El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio. Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un inhibidor de bromodominio. En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de afecciones autoinmunitarias y/o inflamatorias agudas o crónicas. En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de artritis

reumatoide. En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones producidas por bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas. En otra realización

5 se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de afecciones asociadas con lesión por isquemia-reperfusión. En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En otra realización se proporciona un

10 compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de afecciones fibróticas. En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de infecciones víricas. En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para

15 su uso en el tratamiento de trastornos óseos. En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer. En una realización adicional se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con el síndrome de respuesta

20 inflamatoria sistémica.

También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un

25 inhibidor de bromodominio. En una realización se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones autoinmunitarias y/o inflamatorias crónicas o agudas. En una realización se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la

fabricación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide. En otra realización se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones por bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas. En otra 5 realización se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones asociadas con lesión por isquemia-reperfusión. En otra realización, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En otra realización se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones fibróticas. En otra realización se proporciona el uso de un compuesto de 10 fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones víricas. En otra realización se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer. En otra realización adicional se proporciona el uso de un compuesto de 15 fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. 20

También se proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedades o 25 afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización se proporciona un procedimiento de tratamiento de afecciones autoinmunitarias y/o inflamatorias agudas o crónicas en un sujeto que

lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización se proporciona un procedimiento de tratamiento de artritis reumatoide en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración de una

5 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización se proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones producidas por bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas en un sujeto que lo necesite, que comprende la

10 administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización se proporciona un procedimiento de tratamiento de afecciones asociadas con lesión por isquemia-reperfusión en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de

15 fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización se proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedades cardiovasculares en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización se proporciona un

20 procedimiento de tratamiento de afecciones fibróticas en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización se proporciona un procedimiento de tratamiento de infecciones víricas en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración de una

25 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización se proporciona un procedimiento de tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En

una realización adicional se proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedades asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De forma idónea, el sujeto que lo necesita es un mamífero, particularmente un ser humano.

10 La invención proporciona además un procedimiento para inhibir una proteína que contiene bromodominio que comprende poner en contacto la proteína que contiene el bromodominio con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Como se usa en el presente documento, la referencia al "tratamiento" de una enfermedad o afección particular incluye la prevención o profilaxis de dicha enfermedad o afección.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS/ VÍAS DE ADMINISTRACIÓN/

DOSIFICACIONES

Composiciones

Si bien es posible que para su uso en terapia, pueda administrarse un compuesto de fórmula (I) así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en forma del producto químico en bruto, es habitual presentar el principio activo como una composición farmacéutica. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de su administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más (por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización se proporciona $N^5-((1R,5S,6r)-3\text{-oxabicyclo}[3.1.0]\text{hexan-6-yl})-N^3\text{-metil-1-}((S)\text{-1-feniletil})\text{-1}H\text{-pirazol-3,5-dicarboxamida}$ o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables son tal como se han descrito con anterioridad. El excipiente o los excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y no perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona también un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede preparar mediante, por ejemplo, mezcla a temperatura ambiente y presión atmosférica. La composición farmacéutica puede usarse en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en el presente documento.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominio que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Dado que los compuestos de fórmula (I) están destinados a su uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, con al menos 85 % de pureza, especialmente al menos 98 % de pureza (% en una base de peso por peso).

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitaria que contiene una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria.

Las composiciones de dosis unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo. Por

5 consiguiente, dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día.

Las composiciones de dosis unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria (para la administración más de una vez al día), como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo.

10

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para administrarse mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, inhalada, intranasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), ocular (incluyendo tópica, intraocular, subconjuntival, episcleral, subtenoniana),
15 vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica de farmacia, por ejemplo, poniendo en contacto el principio activo con el(los) vehículo(s) o excipiente(s).

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar a granel en donde una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede extraer y luego administrar al paciente, tal como con polvos o jarabes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar en forma de dosis
25 unitaria en donde cada unidad físicamente discreta contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se prepara en forma de dosis unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente pueden contener, por ejemplo, desde 0,25 mg a 1 g, o desde 0,5 mg a 500 mg o desde 1 mg a 100 mg de un compuesto de fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el o los excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) se formularán normalmente en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las adaptadas para (1) administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, bolsitas y sobres; (2) administración parenteral tal como soluciones estériles, suspensiones y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tal como supositorios; (5) inhalación tal como aerosoles, soluciones y polvos secos; y (6) administración tópica tal como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizadores, espumas y geles.

15

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, se pueden elegir excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una función particular para la que pueden servir en la composición. Por ejemplo, se pueden elegir ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Se pueden elegir ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Se pueden elegir ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar para la carga o el transporte del compuesto o compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez administrado al sujeto a partir de un órgano o parte del cuerpo, hasta otro órgano o parte del cuerpo. Se pueden elegir ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para mejorar el cumplimiento del sujeto.

25

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: vehículos, diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, emolientes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, 5 edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes de aumento de viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizadores, tensioactivos y agentes tamponantes. El experto en la materia apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir 10 más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de qué cantidad del excipiente esté presente en la formulación y qué otros excipientes estén presentes en la formulación.

Los expertos en la materia poseen el conocimiento y habilidad en la materia para 15 permitirles seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para usar en la invención. Además, hay un número de recursos que están disponibles para el experto en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen 20 *Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)*, *The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)*, y *The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)*.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan utilizando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los procedimientos comúnmente utilizados en la técnica se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)*.

En una realización, la composición farmacéutica está adaptada para administración parenteral, en concreto administración intravenosa.

5 En una realización, la composición farmacéutica está adaptada para administración oral.

En una realización, la composición farmacéutica está adaptada para administración tópica.

10 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas (que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la composición sea isotónica con la sangre del receptor deseado) y suspensiones estériles acuosas y no acuosas (que pueden incluir agentes de suspensión y
15 agentes espesantes). Las composiciones pueden presentarse en envases de dosis individual o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales precintados, y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que únicamente requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección
20 extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas, tales como cápsulas o comprimidos; polvos o
25 gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula,

el componente farmacológico activo se puede combinar con un vehículo oral inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos adecuados para incorporar en comprimidos o cápsulas se pueden preparar reduciendo el compuesto hasta un tamaño fino adecuado (p. ej., mediante
5 micronización) y mezclando con un vehículo farmacéutico preparado de forma similar, tal como un carbohidrato comestible, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente un agente aromatizante, conservante, dispersante y colorante.

- 10 Las cápsulas se pueden fabricar preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito anteriormente, y llenando las cubiertas de gelatina formadas. Se pueden agregar emolientes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla de polvo antes de la operación de carga. Un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar,
15 carbonato de calcio o carbonato de sodio puede también añadirse para incrementar la disponibilidad del medicamento cuando la cápsula es ingerida.

- Además, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, emolientes, lubricantes, agentes edulcorantes, aromatizantes,
20 agentes disgregantes (disgregantes) y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen
25 oleato sódico, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o comprimiendo, añadiendo un lubricante y disgregante y prensando hasta dar

comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, molido adecuadamente, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente y, opcionalmente, con un aglutinante, tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un

5 acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciendo con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a

10 través de una máquina formadora de comprimidos y el resultado son lingotes formados de manera imperfecta rotos en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir que se peguen a los moldes formadores de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la mezcla lubricada se comprime hasta dar comprimidos. Los

15 compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden combinar con un vehículo inerte de flujo libre y comprimirse hasta dar comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o compresión. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en una capa de sellante de goma laca, un recubrimiento de

20 azúcar o de material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Los fluidos orales tales como una solución, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria de modo que una cantidad dada contenga una

25 cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se prepararan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales

como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

- 5 Las composiciones para la administración oral pueden diseñarse para proporcionar un perfil de liberación modificada para mantener o controlar de otro modo la liberación del agente terapéuticamente activo.

- 10 Cuando sea adecuado, las composiciones unitarias de dosificación para la administración oral se pueden microencapsular. La composición puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o embebiendo el material en forma de partículas en polímeros, cera o similares.

- 15 Para composiciones adecuadas y/o adecuadas para la administración oral, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede estar en forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo, obtenido mediante micronización. El tamaño de partícula preferible del compuesto de tamaño reducido (p. ej., micronizado) o la sal se define por un valor de D_{50} de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, medido usando difracción láser).

20

- Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de
25 varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden formularse en forma de pomadas, cremas, suspensiones, emulsiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espumas, pulverizadores, aerosoles o aceites.

- Tales composiciones farmacéuticas pueden incluir aditivos convencionales que incluyen, aunque sin limitación, conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco, codisolventes, emolientes, propulsores, agentes modificadores de la viscosidad (agentes gelificantes), tensioactivos y vehículos. En
- 5 una realización se proporciona una composición farmacéutica adaptada para la administración tópica que comprende entre 0,01–10 % o entre 0,01–1 % del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la composición.
- 10 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las composiciones se aplican preferentemente como una pomada tópica, crema, gel, pulverizador o espuma. Cuando se formula en una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el principio activo se puede formular en una crema con una base de
- 15 crema de aceite-en-agua o con una base de agua en aceite.

- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas al ojo incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso. Las composiciones
- 20 que se administrarán al ojo tendrán un pH y una osmolalidad oftálmicamente compatibles. Se pueden incluir uno o más agentes de ajuste del pH y/o agentes tampón oftálmicamente aceptables en una composición de la invención, que incluyen ácidos tales como ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio,
- 25 citrato de sodio, acetato de sodio y lactato de sodio; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Tales ácidos, bases y tampones se pueden incluir en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un intervalo oftálmicamente aceptable. Se pueden incluir una o más sales oftálmicamente aceptables en la composición en una cantidad suficiente para

llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo oftálmicamente aceptable. Tales sales incluyen las que tienen cationes sodio, potasio o amonio y aniones cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito.

- 5 El dispositivo de administración ocular puede diseñarse para la liberación controlada de uno o más agentes terapéuticos con múltiples velocidades de liberación definidas y cinética de dosis y permeabilidad sostenidas. La liberación controlada puede obtenerse mediante el diseño de matrices poliméricas que incorporan diferentes elecciones y propiedades de polímeros
- 10 biodegradables/bioerosionables (por ejemplo, acetato de poli(etilenvinilo) (EVA), PVA superhidrolizado), hidroxialquilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), policaprolactona, ácido poli(glicólico), ácido poli(láctico), polianhídrido, con pesos moleculares de polímero, cristalinidad de polímero, relaciones de copolímeros, condiciones de procesamiento, acabado
- 15 superficial, geometría, adición de excipientes y recubrimientos poliméricos que mejorarán la difusión, erosión, disolución y ósmosis del fármaco.

- Las composiciones farmacéuticas para administración ocular también incluyen composición acuosa gelificable *in situ*. Tal composición comprende un agente
- 20 gelificante en una concentración eficaz para promover la gelificación al contacto con el ojo o con secreción lagrimal. Los agentes gelificantes adecuados incluyen, pero sin limitación, polímeros termoestables. La expresión "gelificable *in situ*", tal como se usa en el presente documento, incluye no solo líquidos de baja viscosidad que forman geles al contacto con el ojo o con secreción lacrimal, sino que también
 - 25 incluye líquidos más viscosos, tales como geles semifluidos y tixotrópicos que muestran una viscosidad o rigidez del gel sustancialmente aumentada después de la administración al ojo. Véase, por ejemplo, Ludwig (2005) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 3;57:1595-639, incorporado en el presente documento como referencia con el fin de sus enseñanzas de ejemplos de polímeros para su uso en la administración de

fármacos oculares.

Las formas de dosificación para la administración nasal o mediante inhalación se pueden formular convenientemente en forma de aerosoles, soluciones,
5 suspensiones, geles o polvos secos.

Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para su administración por inhalación, se prefiere que el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, esté en forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo,
10 obtenido mediante micronización. El tamaño de partícula preferible del compuesto de tamaño reducido (p. ej., micronizado) o la sal se define por un valor de D_{50} de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, medido usando difracción láser).

15 Las formulaciones en aerosol, por ejemplo, para administración inhalada, pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones en aerosol se pueden presentar en cantidades mono- o multidosis en forma estéril en un envase precintado, que puede tomar la forma de un cartucho o rellenarse para su
20 uso con un dispositivo atomizador o un inhalador. Como alternativa, el contenedor sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario tal como un inhalador nasal de monodosis o un dispensador de aerosol equipado con una válvula medidora (inhalador de dosis medida), que se desechará una vez que los contenidos del contenedor se hayan agotado.

25

Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador en aerosol, preferentemente contiene un propulsor adecuado bajo presión, tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propulsor orgánico tal como hidrofluorocarbono (HFC). Los propulsores de HFC adecuados incluyen

- 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tomar la forma de un atomizador de bomba. El aerosol presurizado puede contener una solución o una suspensión del compuesto activo. Esto puede requerir la incorporación de excipientes adicionales, por ejemplo codisolventes y/o tensioactivos para mejorar las características de dispersión y la homogeneidad de las formulaciones en suspensión. Las formulaciones en solución pueden también requerir la adición de codisolventes, tales como etanol.
- 10 Para composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para su administración por inhalación, la composición farmacéutica puede ser una composición inhalable de polvo seco. Tal composición puede comprender una base en polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferentemente en
- 15 forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo en forma micronizada) y, opcionalmente, un modificador del rendimiento tal como L-leucina u otro aminoácido y/o una sal de metal de ácido esteárico, tal como estearato de magnesio o de calcio. Preferentemente, la composición inhalable de polvo seco comprende una mezcla de polvo seco de lactosa, por ejemplo lactosa monohidrato
- 20 y el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Tales composiciones se pueden administrar al paciente usando un dispositivo adecuado, tal como el dispositivo DISKUS®, comercializado por GlaxoSmithKline que se describe, por ejemplo, en el documento GB 2242134 A.
- 25 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse en forma de una formulación fluida para su liberación desde un dispensador de fluidos, por ejemplo un dispensador de fluidos que tiene una boquilla dispensadora u orificio dispensador a través del cual se dispensa una dosis medida de la formulación fluida tras la aplicación de una fuerza aplicada por

el usuario sobre un mecanismo de bomba del dispensador del fluido. Tales dispensadores de fluido están generalmente provistos de un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación de fluido, pudiendo dispensarse las dosis tras activaciones secuenciales de la bomba. La boquilla dispensadora o el orificio
5 dispensador se puede configurar para su inserción en las fosas nasales del usuario para la dispensación por pulverización de la formulación fluida en la cavidad nasal. Un dispensador de fluido del tipo anteriormente mencionado se describe y se ilustra en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N.º WO 2005/044354 A1.

- 10 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependerá de una serie de factores, incluidos, por ejemplo, la edad y el peso del paciente, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración y, en última instancia, dependerá del criterio del médico o veterinario
15 encargado de la atención. En la composición farmacéutica, cada unidad de dosis para la administración oral o parenteral contiene, preferentemente, de 0,01 mg a 3000 mg, más preferentemente de 0,5 mg a 1000 mg de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculados como la base libre. Cada unidad de dosis para la administración nasal o inhalada contiene,
20 preferentemente, de 0,001 mg a 50 mg, más preferentemente de 0,01 a 5 mg de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculados como la base libre.

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) y las sales
25 farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 3000 mg al día, 0,5 mg a 1000 mg al día o de 100 mg a 2500 mg al día o una dosis nasal o inhalada de 0,001 mg a 50 mg al día o de 0,01 mg a 5 mg al día, del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

calculados como la base libre. Esta cantidad se puede proporcionar en una sola dosis al día o, más habitualmente, en varias (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) subdosis al día de tal manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo, se puede determinar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) *per se*.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Por tanto, los tratamientos de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de, al menos, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el uso de, al menos, otro agente terapéuticamente activo. El/los compuesto(s) de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo o los mismos y el/los otro(s) agente(s) terapéuticamente activo(s) se pueden administrar juntos en una única composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, esto se puede realizar de forma simultánea o secuencial en cualquier orden. Las cantidades del compuesto o compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y el otro o los otros agente(s) terapéuticamente activo(s) y los momentos de administración relativos se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. Por tanto, en un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales.

Por tanto, en un aspecto, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la invención pueden usarse en combinación con o incluir uno o más de los otros agentes terapéuticos, por ejemplo seleccionados entre antibióticos,

antivíricos, glucocorticoesteroides, antagonistas muscarínicos, agonistas beta-2 y análogos de vitamina D3. En una realización adicional, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar en combinación con un agente terapéutico adicional que es adecuado para el tratamiento del

5 cáncer. Ejemplos de tales agentes terapéuticos adicionales se describen en Cancer Principles and Practice of Oncology de V. T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª Edición, (2001, Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la materia sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características concretas de los fármacos y el cáncer implicado. Otros agentes

10 terapéuticos para su uso en combinación con el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, aunque sin limitación, agentes anti-microtúbulos (tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca); complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes (tales como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos); agentes

15 antibióticos (tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas); inhibidores de la topoisomerasa II (tales como epipodofilotoxinas); antimetabolitos (tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato); inhibidores de la topoisomerasa I (tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales); inhibidores de la vía de transducción de señales (tales como inhibidores del

20 receptor de la tirosina); inhibidores de la angiogénesis de la tirosina quinasa no receptor; agentes inmunoterapéuticos (tales como inhibidores de PD-1, que incluyen nivolumab y pembrolizumab e inhibidores de CTLA-4, que incluyen ipilimumab); agentes proapoptóticos; moduladores epigenéticos o transcripcionales (tales como inhibidores de la histona desacetilasa) e inhibidores de señalización del

25 ciclo celular.

Se apreciará que cuando el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran en combinación con otros agentes terapéuticos administrados normalmente mediante la vía inhalada, intravenosa, oral, o

intranasal, la composición farmacéutica resultante puede administrarse por las mismas vías. Como alternativa, los componentes individuales de la composición se pueden administrar por vías diferentes.

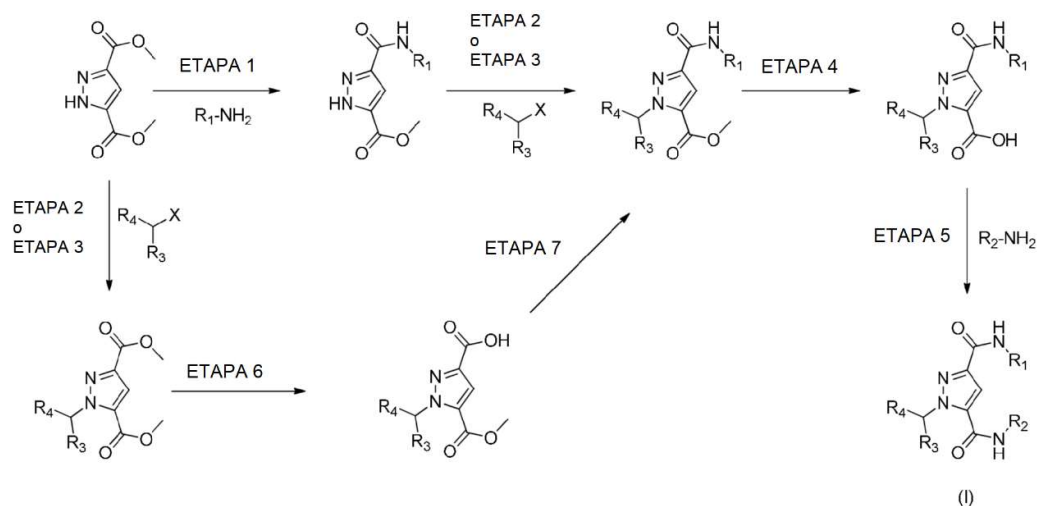
- 5 Para un experto en la materia quedará claro que, cuando sea adecuado, el/los otro(s) agente(s) terapéutico(s) se puede(n) usar en forma de sales, por ejemplo en forma de sales de metal alcalino o amina o en forma de sales de adición de ácido, o profármacos o como ésteres, por ejemplo ésteres de alquilo inferior o como solvatos, por ejemplo hidratos, para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las
- 10 características físicas, tales como la solubilidad, del agente terapéutico. También quedará claro que, cuando sea adecuado, los agentes terapéuticos se pueden usar en forma ópticamente pura.

- Las combinaciones citadas anteriormente pueden presentarse de forma
- 15 conveniente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como se ha definido anteriormente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable representan otro aspecto de la invención.

20 **RUTAS DE SÍNTESIS GENERALES**

- Los compuestos de la invención pueden fabricarse mediante varios procedimientos. Cualquier variable definida anteriormente continuará teniendo el significado definido con anterioridad a menos que se indique de otro modo. Los procedimientos de síntesis generales ilustrativos se exponen en los siguientes esquemas y pueden
- 25 adaptarse fácilmente para preparar otros compuestos de la invención. Los compuestos específicos de la invención se preparan en la sección Ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse tal como se describe en cualquiera de los esquemas siguientes:

Esquema 1:

en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han descrito anteriormente y X es cualquiera de Br, Cl u OH.

Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 1 anterior, pueden utilizarse las siguientes condiciones de reacción:

10 Etapas 1: es una amidación de un éster y que puede llevarse a cabo usando una amina apropiada de fórmula R_1-NH_2 , opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura adecuada, tal como de 0 °C a t.a.

15 Etapas 2: es una reacción de acoplamiento de Mitsunobu en la que $X = OH$ y que puede llevarse a cabo usando cualquier alcohol adecuado, en presencia de un reactivo de acoplamiento de Mitsunobu, tal como cualquiera de DEAD o DIAD con una fosfina adecuada, tal como Ph_3P ; o como alternativa con un reactivo fosforano adecuado tal como CMBP en un disolvente adecuado, tal como THF o acetonitrilo, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente o a 120 °C.

20

Etapas 3: es una reacción de alquilación en la que $X = Br$ o Cl y que puede llevarse

a cabo usando una base adecuada, tal como carbonato potásico en un disolvente adecuado, tal como acetona, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente.

- 5 Etapa 4: es una hidrólisis de éster mediada por base y puede llevarse a cabo usando cualquier base adecuada, tal como hidróxido de litio, opcionalmente en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes, tal como 1,4-dioxano y agua, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente.
- 10 Etapa 5: es una reacción de acoplamiento de amida y puede llevarse a cabo usando un reactivo de amina, R^2-NH_2 , en presencia de una amina terciaria adecuada, tal como trietilamina o DIPEA, en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida adecuado, tal como HATU, en un disolvente adecuado, tal como DCM o DMF, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente.
- 15 Etapa 6: es una escisión de éster mediada por ácido y puede llevarse a cabo usando cualquier ácido adecuado, tal como ácido sulfúrico, opcionalmente en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes, tal como 1,4 dioxano y agua, a una temperatura adecuada, tal como calentamiento a reflujo.
- 20 Etapa 7: es una reacción de acoplamiento de amida y puede llevarse a cabo usando un reactivo de amina, R^1-NH_2 , en presencia de una amina terciaria adecuada, tal como trietilamina o DIPEA, en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida adecuado, tal como HATU, en un disolvente adecuado, tal como DCM o DMF, a
- 25 una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente.

Los expertos en la materia apreciarán que puede ser ventajoso proteger uno o más grupos funcionales de los compuestos descritos anteriormente. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores y los medios para su eliminación en T.

W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (4^a edición, J. Wiley and Sons, 2006), incorporado en el presente documento por referencia en lo que se refiere a dichos procedimientos.

- 5 Los grupos protectores de amina adecuados incluyen acilo (por ejemplo, acetilo, carbamato (por ejemplo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo bencilo), que pueden eliminarse por escisión mediada por ácido (por ejemplo usando un ácido tal como ácido clorhídrico en 1,4-dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano) o de forma reductora (por
- 10 ejemplo, hidrogenolisis de un grupo bencilo o benciloxicarbonilo o eliminación reductora de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo usando zinc en ácido acético) según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo ($-C(O)CF_3$) que puede eliminarse por hidrólisis catalizada por base.
- 15 Se apreciará que en cualquiera de las vías descritas con anterioridad, el orden preciso de las etapas de síntesis por las cuales se introducen varios grupos y restos en la molécula puede variar. El experto en la materia será capaz de garantizar que los grupos o restos introducidos en una etapa del procedimiento no se vean afectados por las posteriores transformaciones y reacciones y de seleccionar el
- 20 orden de las etapas de síntesis en consecuencia.

Determinados compuestos intermedios descritos anteriormente forman un aspecto adicional más de la invención.

- 25 Para cualquiera de las reacciones o procedimientos descritos anteriormente en el presente documento, se pueden emplear procedimientos convencionales de calentamiento y enfriamiento, por ejemplo baños de aceite de temperatura regulada o bloques de calentamiento de temperatura regulada y baños de hielo/sal o baños de hielo seco/acetona respectivamente. Se pueden usar procedimientos

convencionales de aislamiento, por ejemplo extracción en o con disolventes acuosos o no acuosos. Pueden usarse procedimientos convencionales de secado de disolventes orgánicos, soluciones o extractos, tales como agitación con sulfato de magnesio anhidro, o sulfato de sodio anhidro o haciéndolos pasar a través de una frita hidrófoba. Pueden usarse procedimientos convencionales de purificación, por ejemplo, cristalización y cromatografía, por ejemplo cromatografía en gel de sílice o cromatografía de fase inversa, según sea necesario. La cristalización se puede llevar a cabo usando disolventes convencionales tales como acetato de etilo, metanol, etanol o butanol o mezclas acuosas de los mismos. Se apreciará que los tiempos de reacción y las temperaturas específicos se pueden determinar normalmente por técnicas de monitorización de la reacción, por ejemplo cromatografía en capa fina y CL-EM.

Detalles experimentales generales

Todas las temperaturas indicadas están en °C.

Como se usa en el presente documento los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en las referencias científicas contemporáneas, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society*. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de suministradores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, se usan las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva:

Procedimientos generales

Detalles experimentales generales

Como se usa en el presente documento los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en las referencias científicas contemporáneas, por ejemplo, el *Journal of the American*

Chemical Society. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de suministradores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, se usan las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva:

5

Abreviaturas

	AcOH	ácido acético	
	AMU	unidades de masa atómica	
	Aq	acuoso	
10	BOC/Boc	<i>tert</i> -butiloxycarbonilo	
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio	
	CHCl ₃	cloroformo	
	CMBP	(cianometileno)tributylfosforano	
	CPME	ciclopentilo de metil éter	
15	VC	volumen de columna	
	DCM	diclorometano	
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo	
	DIBAL-H	hidruro de diisobutylaluminio	
	DIPEA	diisopropyletilamina	
20	DMAP	4-dimetilaminopiridina	
	DMF	dimetilformamida	
	DMSO	dimetilsulfóxido	
	DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido deuterado	
	DPPA	difenilfosforil azida	
25	Et ₃ N	triethylamina	
	EtOAc	acetato de etilo	
	EtOH	etanol	
	h	hora u horas	
	HATU	hexafluorofosfato	de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-

		tetrametiluronio
	HBr	bromuro de hidrógeno
	HCl	ácido clorhídrico
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
5	Isolera	sistema de purificación rápida de Biotage®
	K ₂ CO ₃	carbonato potásico
	LiCl	cloruro de litio
	CLEM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	LiOH	hidróxido de litio
10	M	molar (concentración)
	MDAP	cromatografía autopreparativa dirigida a masa
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
15	min	minuto o minutos
	EM	espectrometría de masas
	Ms-Cl	cloruro de metanosulfonilo
	N	normal (concentración)
	N ₂	gas nitrógeno
20	NaBH ₄	borohidruro de sodio
	Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
	NaH	hidruro de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato sódico
	NaOH	hidróxido sódico
25	Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
	NH ₃	amoníaco
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	NUT	proteína nuclear en testículos
	osc	oscurecido

	Ph ₃ P	trifenilfosfina
	RBF	matraz de fondo redondo
	Rt	tiempo de retención
	ta	temperatura ambiente
5	sat	saturado
	SCX	Absorbente de intercambio catiónico fuerte Isolute SPE
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	SiO ₂	dióxido de silicio
	SNAP	cartucho de cromatografía ultrarrápida (sílice) Biotage®
10	SP4	sistema de purificación ultrarrápida Biotage®
	SPE	extracción de fase sólida
	T ₃ P	solución de anhídrido propilfosfónico
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
15	TBDMS-Cl	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
	TLC	cromatografía de capa fina
	Ts	tosilo
	pTsCl	cloruro de tosilo
	UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento
20	UV	ultravioleta
	XantPhos	1,1'-(9,9-dimetil-9 <i>H</i> -xanteno-4,5-diil)bis[1,1-difenilfosfina]

Los nombres de los siguientes compuestos se han obtenido usando el programa de denominación de compuestos “ACD Name Pro 6.02” o usando la funcionalidad

25 de denominación de ChemDraw Ultra 12.0.

Metodología CLEM**Procedimiento Fórmico**Condiciones de CL

- 5 El análisis UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50 mm x 2,1 mm, d.i. 1,7 μ m de diámetro de empaquetado) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

- 10 A = Solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua

B = Solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

15

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

La detección UV fue una señal sumada de una longitud onda de 210 nm a 350 nm.

Condiciones de EM

- 20 MS : Waters ZQ
- Modo de ionización : Electropulverización positiva y negativa de exploración alternativa
- Intervalo de barrido : 100 a 1000 AMU
- Tiempo de barrido : 0,27 s

Retraso entre barridos : 0,10 s

Procedimiento a pH elevado

Condiciones de CL

- 5 El análisis UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50 mm x 2,1 mm, d.i. 1,7 µm de diámetro de empaquetado) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

- 10 A = hidrogenocarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con una solución de amoníaco

B = acetonitrilo

- 15 El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
0,05	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

La detección UV fue una señal sumada de una longitud onda de 210 nm a 350 nm.

- 20 Condiciones de EM

MS : Waters ZQ

Modo de ionización : Electropulverización positiva y negativa de exploración alternativa

Intervalo de barrido : 100 a 1000 AMU

Tiempo de barrido : 0,27 s

Retraso entre barridos : 0,10 s

5 Procedimiento TFA

Condiciones de CL

El análisis UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC CSH C18 (50 mm x 2,1 mm, d.i. 1,7 μ m de diámetro de empaquetado) a 40 °C.

10 Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en agua

B = solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en acetonitrilo

15

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	95	5
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	95	5

La detección UV fue una señal sumada de una longitud onda de 210 nm a 350 nm.

20

Condiciones de EM

MS : Waters ZQ

Modo de ionización : Electropulverización positiva y negativa de exploración alternativa

Intervalo de barrido : 100 a 1000 AMU

Tiempo de barrido : 0,27 s

Retraso entre barridos : 0,10 s

5 Procedimiento A

Condiciones de CL

El análisis UPLC se realizó en una columna Acquity BEH C18 (50 mm x 2,1 mm, d.i. 1,7 µm de diámetro de empaquetado) a 35 °C.

10

Los disolventes empleados fueron:

A = Solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua

15 B = Solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	0,6	97	3
0,4	0,6	97	3
3,2	0,6	2	98
3,8	0,6	2	98
4,2	0,6	97	3
4,5	0,6	97	3

20 Procedimiento B

Condiciones de CL

El análisis UPLC se realizó en una columna Acquity BEH C18 (50 mm x 2,1 mm,

d.i. 1,7 μm de diámetro de empaquetado) a 35 °C.

Los disolventes empleados fueron:

5 A = Solución de ácido fórmico al 0,05 % v/v en agua

B = Solución de ácido fórmico al 0,05 % v/v en acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

10

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	0,6	97	3
0,4	0,6	97	3
3,2	0,6	2	98
3,8	0,6	2	98
4,2	0,6	97	3
4,5	0,6	97	3

Procedimiento C

Condiciones de CL

El análisis UPLC se realizó en una columna Xbridge C18 (150 mm x 4,6 mm, d.i.

15 3,5 μm de diámetro de empaquetado) a 35 °C.

Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido trifluoroacético al 0,05 % v/v en agua

20

B = acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1,0	95	5
0,5	1,0	95	5
7	1,0	5	95
14	1,0	5	95
14,5	1,0	95	5
15	1,0	95	5

Procedimiento D

5 Condiciones de CL

El análisis UPLC se realizó en una columna Acquity BEH C18 (100 mm x 2,1 mm, d.i. 1,7 µm de diámetro de empaquetado) a 35 °C.

Los disolventes empleados fueron:

10

A = solución de ácido fórmico al 0,05 % v/v en acetonitrilo

B = solución de ácido fórmico al 0,05 % v/v en agua

15 El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	0,45	3	97
0,4	0,45	3	97
7,5	0,45	98	2
9,5	0,45	98	2

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
9,6	0,45	3	97
10	0,45	3	97

Procedimiento E

Condiciones de CL

El análisis UPLC se realizó en una columna Acquity BEH C18 (50 mm x 2,1 mm, d.i. 1,7 µm de diámetro de empaquetado) a 35 °C.

Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido fórmico al 0,05 % v/v en acetonitrilo

B = solución de ácido fórmico al 0,05 % v/v en agua

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	0,45	3	97
0,4	0,45	3	97
4,0	0,45	98	2
4,5	0,45	97,5	2,5
5,0	0,45	3	97
5,5	0,45	3	97

Procedimientos de purificación MDAP generales

A continuación se enumeran ejemplos de procedimientos de cromatografía autopreparativa dirigida a masa (MDAP) que se han usado o pueden usarse en la

purificación de compuestos.

5 MDAP (pH elevado). El análisis HPLC se realizó en una columna Xselect CSH C18 (150 mm x 30 mm d.i. 5 µm de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente, eluyendo con bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con solución de amoniaco (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B) usando un gradiente de elución de disolvente B de entre el 0 y el 100 % durante 15 o 25 min.

10 La detección UV fue una señal promediada de una longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Se grabaron los espectros de masa en un espectrómetro de masas Waters ZQ usando electropulverización positiva y negativa de exploración alternativa. Los datos de ionización se redondearon al número entero más próximo.

15 MDAP (Fórmico). El análisis HPLC se realizó en una columna Xselect CSH C18 (150 mm x 30 mm d.i. 5 µm de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente, eluyendo con ácido fórmico al 0,1 % en agua (Disolvente A) y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo (Disolvente B) usando un gradiente de elución de disolvente B de entre el 0 y el 100 % durante 15 o 25 min.

20 La detección UV fue una señal promediada de una longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Se grabaron los espectros de masa en un espectrómetro de masas Waters ZQ usando electropulverización positiva y negativa de exploración alternativa. Los datos de ionización se redondearon al número entero más próximo.

25 MDAP (TFA). El análisis HPLC se realizó en una columna Xselect CSH C18 (150 mm x 30 mm d.i. 5 µm de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente, eluyendo con solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en agua (Disolvente A) y solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en acetonitrilo (Disolvente B) usando un gradiente de elución de disolvente B de entre el 0 y el 100 % durante 15 o 25

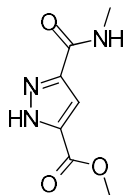
min.

La detección UV fue una señal promediada de una longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Se grabaron los espectros de masa en un espectrómetro de masas Waters ZQ usando electropulverización positiva y negativa de exploración alternativa. Los datos de ionización se redondearon al número entero más próximo.

RMN

Los espectros se ejecutaron en una máquina de RNM de 400 MHz o de 600 MHz a 302 K.

Intermedio 1: 3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



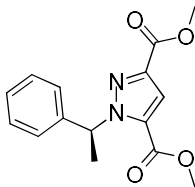
Una solución de 1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (10 g, 54,3 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Fluorochem) en metanamina (solución en agua al 5 % en peso) (67,5 g, 109 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Spectrochem) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Después de 16 h la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc (500 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 5-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (4 g, 14,19 mmol, 26 % de rendimiento) del compuesto en bruto. La reacción se repitió de nuevo en la misma escala para proporcionar 3,8 g más del compuesto en bruto y de nuevo usando una solución de 1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (20 g, 54,3 mmol) en metanamina (solución en agua al 5 % en peso) (67,5 g, 109 mmol)

agitada en atmósfera de nitrógeno a 0 °C usando el mismo procedimiento anterior para proporcionar 7 g más del compuesto en bruto. Los lotes combinados en bruto se purificaron por cromatografía en columna (100-200 gel de sílice) eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM. Las fracciones deseadas se recogieron y se secaron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto (10 g). Este se diluyó con metanol anhidro (100 ml) y se mantuvo a ta durante 24 h. Después de 24 h el sólido se filtró a través de un embudo Buchner, se lavó con metanol anhidro (20 ml) enfriado y el residuo se lavó después con pentano y se secó para proporcionar 5-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (8 g, 43,6 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14,27 (s a, 1 H) 8,42 (s a, 1 H) 7,22 (s a, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 2,76 (d, *J*=4,6 Hz, 3 H)

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,44 min, [MH]⁺ = 184,1.

Intermedio 2: (S)-dimetil 1-(1-feniletíl)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de metilo



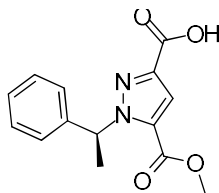
Se añadió gota a gota (*E*)-diazeno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (8,24 g, 40,7 mmol) a una suspensión de 1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (5 g, 27,2 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Fluorochem), (*R*)-1-feniletan-1-ol (3,98 g, 32,6 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Sigma Aldrich) y trifenilfosfina unida a polímero 3 mmol/g (13,70 g, 40,7 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Sigma Aldrich) en 2-MeTHF (50 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante una noche, dejándola enfriar a ta. En una reacción separada, se combinaron 1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de

dimetilo (2 g, 10,86 mmol), (*R*)-1-feniletan-1-ol (1,592 g, 13,03 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero 3 mmol/g (5,48 g, 16,29 mmol) en un RBF, se añadió 2-MeTHF (50 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno, se enfrió en un baño de hielo durante 30 min, después se añadió gota a gota durante 30 min (*E*)-diazeno-
 5 1,2-dicarboxilato de diisopropilo (3,29 g, 16,29 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche, dejándola enfriar a ta. Las mezclas de reacción se combinaron y la suspensión combinada se filtró y la trifenilfosfina unida a polímero sólida (óxido) se lavó con EtOAc (100 ml). Después los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml), se secaron y se evaporaron al vacío y el residuo se
 10 purificó por cromatografía sobre una columna de sílice de 340 g eluyendo con EtOAc al 0-25 %/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron al vacío para dar (*S*)-1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (7,2 g, 24,97 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,39 (s, 1 H) 7,29 - 7,33 (m, 4
 15 H) 7,22 - 7,28 (m, 1 H) 6,63 (c, *J*=7,1 Hz, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 1,99 (d, *J*=7,1 Hz, 3 H)

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,13 min, [MH]⁺ = 289,2.

20 **Intermedio 3: Ácido (*S*)-5-(metoxycarbonil)-1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico**



Se disolvió (*S*)-1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (15 g, 52,0 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml), después se añadió agua (120 ml) seguido de la
 25 adición gota a gota de H₂SO₄ (1,664 ml, 31,2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 días, después se enfrió a ta y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para dar una

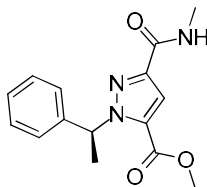
goma incolora, que se disolvió en DCM y se cargó en una columna de sílice de 340 g, eluyendo después con el 0-50 % de (AcOH al 1 %/EtOAc)/ciclohexano y las fracciones que contienen producto se evaporaron al vacío para dar ácido (S)-5-(metoxicarbonil)-1-(1-feniletíl)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (6,7 g, 24,43 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,46 (s, 1 H) 7,24 - 7,37 (m, 5 H) 6,66 (c, *J*=7,1 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 2,00 (d, *J*=7,1 Hz, 3 H). 1 *protón intercambiable no observado*.

10

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,96 min, [MH]⁺ = 275,3.

Intermedio 4: 3-(metilcarbamoil)-1-(1-feniletíl)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de (S)-metilo

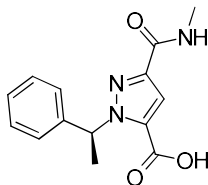


Se disolvió ácido (S)-5-(metoxicarbonil)-1-(1-feniletíl)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (2 g, 7,29 mmol) en DCM (20 ml) y se añadieron Et₃N (1,525 ml, 10,94 mmol) y HATU (3,33 g, 8,75 mmol), seguidos de metanamina (2M en THF) (3,65 ml, 7,29 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a ta, después se lavó con agua (20 ml) y HCl 0,5 M (20 ml). La capa orgánica se secó y se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice de 50 g para dar (S)-3-(metilcarbamoil)-1-(1-feniletíl)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,1 g, 7,31 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de una goma incolora.

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,38 (s, 1 H) 7,23 - 7,35 (m, 5 H) 6,96 (d, *J*=3,7 Hz, 1 H) 6,63 (c, *J*=7,1 Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 1,92 (d, *J*=7,1 Hz, 3 H)

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,99 min, [MH]⁺ = 288,2.

Intermedio 5: Ácido (S)-3-(metilcarbamoil)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-5-carboxílico

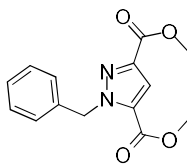


5 Se disolvió (S)-3-(metilcarbamoil)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (4,2 g, 14,62 mmol) en una mezcla de metanol (10 ml) y THF (10 ml), después se añadió NaOH (solución acuosa 2 M, 14,62 ml, 29,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a ta. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en agua
10 (30 ml) y se lavó con éter, después la capa acuosa se acidificó con HCl 2 M a pH 4 y la mezcla resultante se agitó durante 20 min mientras se enfriaba en un baño de hielo. El sólido resultante se recogió por filtración para dar ácido (S)-3-(metilcarbamoil)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-5-carboxílico (3,3 g, 12,07 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,62 (s a, 1 H) 8,26 (d, J=4,6 Hz, 1 H) 7,18 - 7,37 (m, 5 H) 7,14 (s, 1 H) 6,61 (c, J=6,8 Hz, 1 H) 2,77 (d, J=4,6 Hz, 3 H) 1,80 - 1,91 (m, 3 H)

20 CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,86 min, [MH]⁺ = 274,2.

Intermedio 6: 1-bencil-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo



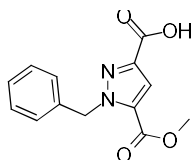
25 A una solución de 1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (10 g, 54,3 mmol) en

acetona (100 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió gota a gota K₂CO₃ (15,01 g, 109 mmol), seguido de la adición de bromuro de bencilo (7,10 ml, 59,7 mmol) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en
 5 bruto. El producto en bruto se trituró con *n*-pentano (3 x 10 ml), después se secó al vacío para proporcionar 1-bencil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo puro (8,5 g, 31,0 mmol, 57 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (10 min Procedimiento D): Tr = 4,87 min, [MH]⁺ = 275,0.

10

Intermedio 7: ácido 1-bencil-5-(metoxycarbonil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico



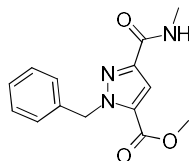
A una solución de 1-bencil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (30 g, 109 mmol)
 15 en 1,4-dioxano (140 ml) y agua (280 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió H₂SO₄ conc. (2,92 ml, 54,7 mmol, 18,4 M) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 72 h. Después, la reacción se enfrió to ta y se extrajo con EtOAc (3 x 125 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío
 20 para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice 60-120 y se eluyó con EtOAc al 15 % en *n*-hexano y las fracciones de material de partida recogidas se concentraron a presión reducida para recuperar el material de partida (15 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Después la columna se eluyó con EtOAc al 60 % en hexano y las fracciones en
 25 bruto recogidas se concentraron al vacío para proporcionar ácido 1-bencil-5-(metoxycarbonil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico puro (6 g) en forma de un sólido de color blanco. Las fracciones impuras se aislaron también para proporcionar 10 g de

mezcla en bruto adicional que se añadieron a una columna de gel de sílice 60-120 y se eluyeron con EtOAc al 60 % en hexano para proporcionar más fracciones puras. Estas se concentraron al vacío para conseguir un segundo lote del producto requerido puro (5,5 g), que se combinó para dar ácido 1-bencil-5-(metoxycarbonil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (11,5 g, 44,0 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. Después, la columna se lavó con EtOAc para dar un lote adicional de producto impuro (3,4 g).

CLEM (10 min Procedimiento D): Tr = 4,89 min, [MH]⁺ = 261,0.

10

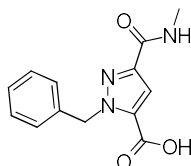
Intermedio 8: 1-bencil-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo



A una solución de ácido 1-bencil-5-(metoxycarbonil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (13,6 g, 50,7 mmol) y DIPEA (26,6 ml, 152 mmol) en DMF (100 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió HATU (28,9 g, 76 mmol), seguido de la adición de clorhidrato de metanamina (4,11 g, 60,8 mmol) en una carga durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo, después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 50 ml) y solución de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice 60-120 y se eluyó con EtOAc al 65 % en n-hexano y las fracciones puras recogidas se concentraron a presión reducida para conseguir 1-bencil-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (12,1 g, 42,7 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

CLEM (5,5 min Procedimiento E): Tr = 2,32 min, [MH]⁺ = 274,1.

Intermedio 9: ácido 1-bencil-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxílico

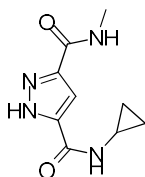


5

A una solución de 1-bencil-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (12,1 g, 42,7 mmol) en THF (70 ml) y agua (70 ml), agitada en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió LiOH (5,11 g, 213 mmol) en una carga durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Después la reacción se diluyó con
 10 agua (20 ml), posteriormente la capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 15 ml). Después, el pH de la capa acuosa se ajustó con 2NHCl a pH 1, posteriormente esta se extrajo con EtoAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una
 15 columna de gel de sílice 60-120 y se eluyó con EtOAc al 85 % en n-hexano y las fracciones puras recogidas se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado, ácido 1-bencil-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxílico (8,5 g, 32,8 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

20 CLEM (10 min Procedimiento D): Tr = 3,25 min, [MH]⁺ = 260,1.

Intermedio 10: N⁵-ciclopropil-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida



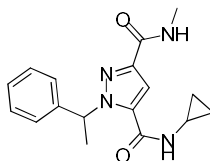
25 A una solución de 1-bencil-N⁵-ciclopropil-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida

(500 mg, 1,525 mmol, para su preparación véase, por ejemplo, el ejemplo 92) en etanol (1 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono (100 mg, 0,712 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se filtró a través de lecho Celite, después se lavó con etanol (25 ml) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se trituro con éter dietílico (3 x 1 ml), para proporcionar un sólido cristalino, se filtró y el sólido se secó al vacío para conseguir *N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (250 mg, 1,045 mmol, 68,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

10

CLEM (5,5 min Procedimiento E): Tr = 1,29 min, [MH]⁺ = 209,3.

Intermedio 11: *N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida



15

A una solución de *N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (250 mg, 1,045 mmol) en DMF (2 ml), agitada en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió K₂CO₃ (433 mg, 3,13 mmol) seguido de la adición de (1-bromoetil)benceno (232 mg, 1,253 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h.

La masa de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 15 ml) y solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. Este mostró dos regioisómeros.

25 Regioisómero 1

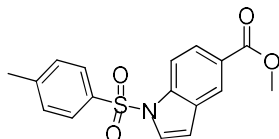
CLEM (10 min Procedimiento D): Tr = 3,40 min, [MH]⁺ = 313,1.

Regioisómero 2

CLEM (10 min Procedimiento D): Tr = 3,48 min, $[MH]^+ = 313,1$.

Intermedio 12: 1-tosil-1*H*-indolo-5-carboxilato de metilo

5

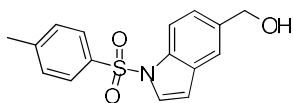


A una solución de 1*H*-indolo-5-carboxilato de metilo (2 g, 11,42 mmol) en DMF (15 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió NaH (0,548 g, 13,70 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en porciones, después la mezcla de
 10 reacción se agitó durante 10 min a la misma temperatura, posteriormente a ta durante 30 min, después de lo cual se añadió pTsCl (2,61 g, 13,70 mmol) en porciones durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo, después se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua fría (3 x 15 ml) y solución de
 15 salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice 60-120 y se eluyó con EtOAc al 15 % en n-hexano y las fracciones puras recogidas se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-tosil-1*H*-indolo-5-carboxilato de metilo (1,9 g, 5,59 mmol, 49,0 % de rendimiento)
 20 en forma de un sólido de color blanquecino.

CLEM (5,5 min Procedimiento E): Tr = 3,27 min, $[MH]^+ = 330,0$.

Intermedio 13: (1-tosil-1*H*-indol-5-il)metanol

25



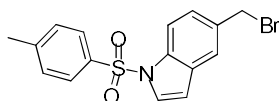
A una solución de 1-tosil-1*H*-indolo-5-carboxilato de metilo (1,9 g, 5,59 mmol) en

DCM (20 ml) agitada en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió gota a gota una solución de DIBAL-H (25,2 ml, 25,2 mmol, solución en tolueno 1 M) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2,5 h. La reacción se interrumpió después con metanol (0,226 ml, 5,59 mmol) a -78 °C y a continuación se dejó
 5 calentar a temperatura ambiente. La masa de reacción se diluyó con solución saturada de sal de Rochelle (120 ml) y se agitó durante 16 h, después las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto
 10 en bruto se trituro con n-pentano (3 x 2 ml), después se secó al vacío para proporcionar (1-tosil-1*H*-indol-5-il)metanol (1,70 g, 5,41 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

CLEM (5,5 min Procedimiento E): Tr = 2,72 min, [MH]⁺ = 300,0.

15

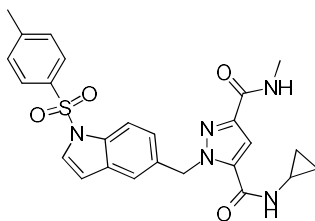
Intermedio 14: 5-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol



A una solución de (1-tosil-1*H*-indol-5-il)metanol (1,70 g, 5,41 mmol) en DCM (20 ml)
 20 agitado en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió gota a gota una solución de HBr (0,294 ml, 5,41 mmol) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo, después se agitó durante 10 min a ta, a continuación se filtró y el producto sólido se secó al vacío para dar 5-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol (1,48 g, 3,49 mmol, 65 % de rendimiento)
 25 en forma de un sólido de color blanquecino.

CLEM (5,5 min Procedimiento E): Tr = 3,47 min, [MH]⁺ = 365,9.

Intermedio 15: *N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1-((1-tosil-1*H*-indol-5-il)metil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida

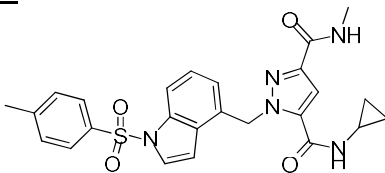


- 5 A una solución de *N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (300 mg, 1,366 mmol) en DMF (2 ml) agitado en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió gota a gota K₂CO₃ (566 mg, 4,10 mmol), seguido de la adición de 5-(bromometil)-1-tosil-1*H*-indol (703 mg, 1,640 mmol) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo, después se
- 10 extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto (420 mg) en forma de una mezcla de regioisómeros que e usaron en la siguiente etapa sin purificación.

- 15 CLEM (5,5 min Procedimiento E): Tr = 2,82 min, [MH]⁺ = 492,0. Regioisómero 1

CLEM (5,5 min Procedimiento E): Tr = 2,85 min, [MH]⁺ = 492,0. Regioisómero 2

Intermedio 16: *N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1-((1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida



20

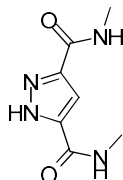
A una solución de *N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (300 mg, 1,366 mmol) en acetona (1 ml) agitado en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió K₂CO₃ (566 mg, 4,10 mmol) seguido de la adición de 4-(bromometil)-1-tosil-1*H*-

indol (597 mg, 1,640 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo, después se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 15 ml) y solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el
5 filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto en forma de una mezcla de regioisómeros (550 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

CLEM (10 min Procedimiento D): Tr = 4,39 min, $[MH]^+ = 492,1$. Regioisómero 1

10 CLEM (10 min Procedimiento D): Tr = 4,44 min, $[MH]^+ = 492,1$. Regioisómero 2

Intermedio 17: N^3,N^5 -dimetil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida



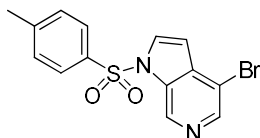
15

Se combinaron ácido 1*H*-pirazol-3,5-dicarboxílico (200 mg, 1,281 mmol), metanamina (2 M en THF, 0,705 ml, 1,409 mmol) y HATU (536 mg, 1,409 mmol) en DMF (2 ml). Se añadió DIPEA (0,448 ml, 2,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta. en atmósfera de N_2 durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a
20 sequedad y se usó en bruto en la siguiente etapa.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,37 min, $[MH]^+ = 183,1$.

Intermedio 18: 4-bromo-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina

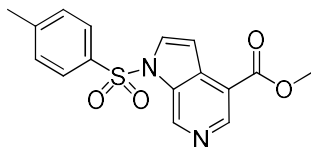
25



Se disolvió 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (5 g, 25,4 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Fluorochem) en DMF (50 ml) y se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno, después se añadió NaH (una suspensión
5 al 60 % en aceite mineral, 1,319 g, 33,0 mmol) en pequeñas porciones y la mezcla se agitó durante 20 min antes de la adición de cloruro de tosilo (5,32 g, 27,9 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, dejándola calentarse hasta ta, después la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se agitó durante 30 min, proporcionando una suspensión de color blanco. Esta se filtró y el sólido se lavó con agua, después se
10 secó para dar un sólido incoloro. El producto en bruto se suspendió en éter (20 ml) y se agitó durante 5 min, después se diluyó con ciclohexano (20 ml) y se filtró para dar el producto deseado (7,9 g, 22,49 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro.

15 CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,24 min, [MH]⁺ = 351/353

Intermedio 19: 1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxilato de metilo

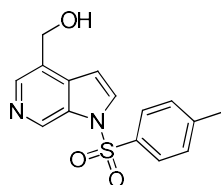


20 Se combinaron 4-bromo-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (7,8 g, 22,21 mmol), acetato de paladio (II) (0,499 g, 2,221 mmol) y xantphos (1,285 g, 2,221 mmol) en un matraz de fondo redondo, que se cerró herméticamente con sello Suba y se purgó con nitrógeno. Se añadieron DMF (20 ml), Et₃N (9,29 ml, 66,6 mmol) y metanol (17,97 ml, 444 mmol), el recipiente se purgó con monóxido de carbono de
25 un globo, después se calentó en atmósfera de CO durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml), la capa orgánica se lavó

con solución ac. de LiCl al 10 %, se secó y se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice de 50 g eluyendo con EtOAc al 0-100 %/ciclohexano para dar el producto deseado (4,4 g, 13,32 mmol, 60 % de rendimiento)

- 5 CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,12 min, $[MH]^+ = 331,1$

Intermedio 20: (1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)metanol

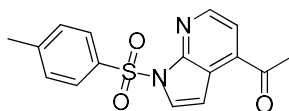


- 10 Se recogió 1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-4-carboxilato de metilo (510 mg, 1,544 mmol) en DCM (15 ml) en atmósfera de nitrógeno enfriado a -78 °C. Se añadió gota a gota a la reacción DIBAL-H (1 M en THF, 15,44 ml, 15,44 mmol) y se dejó en agitación a -78 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con metanol (15 ml añadido gota a gota) a -78 °C y después se dejó calentar a ta. Se añadió sal de
- 15 Rochelle (saturada en 25 ml de agua) y la mezcla se agitó durante 45 min. La mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para producir un sólido de color amarillo. Este sólido se recogió en DCM (15 ml), se puso en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota DIBAL-H (1 M en THF, 15,44 ml, 15,44
- 20 mmol) y después se dejó calentar la reacción hasta -40 °C. Se dejó en agitación a esta temperatura durante 5 h. La reacción se interrumpió con metanol (15 ml añadido gota a gota) a -40 °C y después se dejó calentar a ta. Se añadió sal de Rochelle (saturada en 30 ml de agua) y la mezcla se agitó durante 45 min. La mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 25 ml), se filtró a
- 25 través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para producir un aceite de color amarillo (486 mg). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con el 5-50 % de (3:1 EtOAc:EtOH) en ciclohexano.

Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para producir el producto deseado (148 mg, 0,416 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco

- 5 CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,57 min, $[MH]^+ = 303,1$

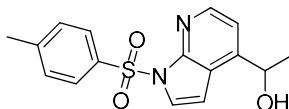
Intermedio 21: 1-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)etanona



- 10 Se disolvió 1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)etan-1-ona (500 mg, 3,12 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Activate Scientific) en DMF (5 ml) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 150 mg, 3,75 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min antes de calentar a ta durante 30 min. Se
- 15 añadió cloruro de tosilo (714 mg, 3,75 mmol) dando una suspensión de color naranja (adición exotérmica) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se interrumpió con la adición gota a gota de agua (3 ml). Esta se dividió después entre acetato de etilo (20 ml) y solución ac. sat. de LiCl (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa ac.
- 20 se volvió a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar ~1,5 g de un residuo de color pardo. Este se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5-50 %/ciclohexano para dar el producto deseado (438 mg, 1,254 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

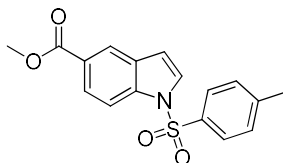
25

- CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,12 min, $[MH]^+ = 315$

Intermedio 22: 1-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)etan-1-ona

A una suspensión de 1-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)etan-1-ona (438 mg, 1,393 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió THF (4 ml) para solubilizar la mezcla de reacción, seguido de borohidruro sódico (58,0 mg, 1,533 mmol) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a ta durante 1 h. Se añadió solución de HCl 1 M (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (frita hidrófoba) y se concentraron para dar el producto deseado (493 mg, 1,325 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,98 min, [MH]⁺ = 317

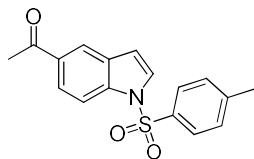
Intermedio 23: 1-tosil-1*H*-indolo-5-carboxilato de metilo

Se recogió 1*H*-indolo-5-carboxilato de metilo (4,31 g, 24,60 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Sigma Aldrich) en DMF (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (suspensión al 60 % en aceite mineral, 1,181 g, 29,5 mmol) en porciones pequeñas y la reacción se dejó en agitación durante 1 h. Se añadió cloruro de tosilo (5,63 g, 29,5 mmol) y se dejó calentar la reacción a ta y se agitó durante una noche. Se añadió más NaH (0,480 g, suspensión al 60 % en aceite mineral) y la reacción se dejó en agitación a ta durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (25 ml). Se añadió agua (175 ml) y se extrajo la reacción con acetato de etilo (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

salmuera (200 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un sólido de color pardo. Se añadió 1:1 MeOH:DCM (50 ml) al producto en bruto y se añadió sílice de flujo libre (5 g). El disolvente se retiró al vacío y se cargó el sílice en la parte superior de un cartucho de columna de gel de sílice de 100 g y se eluyó con acetato de etilo al 5-25 % en ciclohexano. Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se aplicó a un cartucho de columna de gel de sílice de 340 g en el mínimo de DCM y se eluyó con acetato de etilo al 0-25 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para producir el producto deseado (6,463 g, 18,64 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,27 min, [MH]⁺ = 330,4

Intermedio 24: 1-(1-tosil-1*H*-indol-5-il)etanona



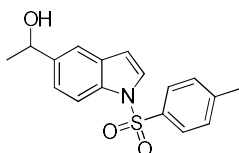
Se recogió 1-(1*H*-indol-5-il)etan-1-ona (1 g, 6,28 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Fluorochem) en DMF (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (0,302 g, 7,54 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en porciones pequeñas y se dejó en agitación durante 15 min. Se añadió tosil-Cl (1,437 g, 7,54 mmol), se dejó calentar la reacción a ta y se dejó en agitación durante 1,5 h. Se añadió más NaH (63 mg, 0,25 equiv., dispersión al 60 % en aceite mineral) y se dejó la reacción en agitación durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua (40 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un sólido de color pardo. El producto en

bruto se aplicó a un cartucho ULTRA SNAP de 100 g en el mínimo de DCM y se eluyó con acetato de etilo al 0-5 % en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 1-(1-tosil-1*H*-indol-5-il)etan-1-ona (1,408 g, 4,27 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido cremoso.

5

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,20 min, [MH]⁺ = 314,3.

Intermedio 25: 1-(1-tosil-1*H*-indol-5-il)etanol



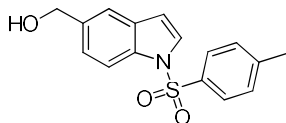
10

Se recogió 1-(1-tosil-1*H*-indol-5-il)etan-1-ona (1,394 g, 4,45 mmol) en THF (40 ml), se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se puso en atmósfera de nitrógeno. Se añadió borohidruro sódico (0,337 g, 8,90 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más borohidruro sódico (0,169 g) y la reacción se dejó en agitación durante 2,5 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente con HCl 1 N (20 ml). Después, se extrajo con DCM (2 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para producir 1-(1-tosil-1*H*-indol-5-il)etan-1-ol (1,398 g, 4,21 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de una goma incolora.

20

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,11 min, [M-H]⁻ = 314,3.

Intermedio 26: (1-tosil-1*H*-indol-5-il)metanol



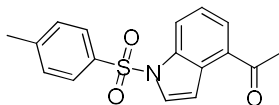
25

Se recogió 1-tosil-1*H*-indolo-5-carboxilato de metilo (1,027 g, 3,12 mmol) en THF

(25 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota DIBAL-H (1 M en THF, 8 ml, 8,00 mmol) durante 10 min y la reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 4 h. La reacción se dejó calentar a ta y se dejó en agitación durante una noche. La reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota DIBAL-H (1 M en THF, 6,5 ml, 6,50 mmol) durante 10 min. Después, la reacción se dejó calentar a ta y se dejó en agitación durante 1,5 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con MeOH (10 ml añadidos gota a gota). Se añadieron sales de Rochelle saturadas (50 ml) y se dejó calentar la reacción a ta. Se añadieron agua (50 ml) y DCM (50 ml) a la mezcla de reacción y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se eluyó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para producir un aceite incoloro. El producto en bruto se aplicó a una columna de gel de sílice en el mínimo de DCM y se eluyó con acetato de etilo al 5-50 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para producir el producto deseado (876 mg, 2,76 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de una goma incolora.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,98 min, [MH]⁺ = 317

Intermedio 27: 1-(1-tosil-1H-indol-4-il)etanona



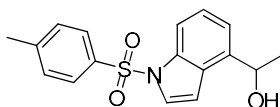
Se disolvió 1-(1H-indol-4-il)etan-1-ona (500 mg, 3,14 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Activate Scientific) en DMF (5 ml) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro sódico (151 mg, 3,77 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min antes de calentarla a ta durante 30 min. Se añadió cloruro de tosilo (719 mg, 3,77 mmol) dando una suspensión de color

naranja (adición exotérmica) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se interrumpió mediante la adición gota a gota de agua (3 ml). Esta se dividió después entre acetato de etilo (20 ml) y solución ac. sat. de LiCl (20 ml). La capa orgánica se
 5 separó y se extrajo la capa ac. con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se conc. para dar 1,11 g de un residuo en bruto de color pardo. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5-30 %/ciclohexano para dar el producto deseado (809 mg, 2,323 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

10

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,24 min, [MH]⁺ = 314

Intermedio 28: 1-(1-tosil-1*H*-indol-4-il)etanol

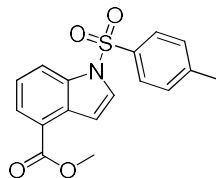


15

A una suspensión de 1-(1-tosil-1*H*-indol-4-il)etan-1-ona (803 mg, 2,56 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió borohidruro sódico (107 mg, 2,82 mmol) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a ta durante 1,5 h. Se añadió THF (17 ml) para solubilizar la mezcla de reacción que se agitó a ta
 20 durante 2 h más. Se añadió otra porción de borohidruro sódico (107 mg, 2,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió solución de HCl 1 M (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (frita hidrófoba) y se concentraron para dar el producto deseado (797 mg, 2,274 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rosa.

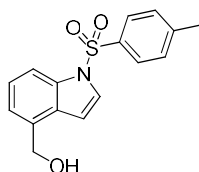
25

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,12 min, [MH]⁻ = 314,2

Intermedio 29: 1-tosil-1*H*-indolo-4-carboxilato de metilo

Se recogió 1*H*-indolo-4-carboxilato de metilo (5 g, 28,5 mmol, disponible
 5 comercialmente de, por ejemplo, Alfa Aesar) en DMF (50 ml) y se enfrió en un baño
 de hielo. Se añadió NaH (suspensión al 60 % en aceite mineral, 1,370 g, 34,2 mmol)
 en porciones y la reacción se dejó en agitación durante 30 min. Se añadió cloruro
 de tosilo (6,53 g, 34,2 mmol) y la reacción se dejó en agitación y se calentó durante
 una noche. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente
 10 con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Los extractos
 orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml) y se eluyeron a través de
 una frita hidrófoba, después se concentraron al vacío para dar un sólido de color
 pardo. El producto en bruto se aplicó a un cartucho de gel de sílice de 100 g en el
 mínimo de DCM y se eluyó con acetato de etilo al 5-25 % en ciclohexano. Las
 15 fracciones apropiadas se concentraron al vacío para dar el producto deseado
 (6,554 g, 18,90 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,32 min, [MH]⁺ = 330,2

Intermedio 30: (1-tosil-1*H*-indol-4-il)metanol

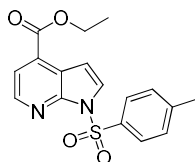
Se recogió 1-tosil-1*H*-indolo-4-carboxilato de metilo (6,248 g, 18,97 mmol) en DCM
 (200 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente
 25 DIBAL-H (1 M, 83 ml, 83 mmol) durante ~30 min y la reacción se dejó en agitación

a -78 °C durante 90 min antes de dejarse en agitación y calentarse a ta durante el fin de semana. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó lentamente con MeOH (2 ml en alícuotas de 0,1 ml). Se añadió solución saturada de sal de Rochelle (200 ml) y la mezcla se agitó y se dejó calentar a ta durante 3 h. Las capas
 5 se separaron y la capa orgánica se eluyó a través de una frita hidrófoba, después se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se aplicó a un cartucho de gel de sílice de 100 g en el mínimo de DCM y se eluyó con acetato de etilo al 5-50 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para dar el producto deseado (5,172 g, 16,30 mmol, 86 % de
 10 rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,07 min, [MH]⁺ = 301,2

Intermedio 31: 1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo

15



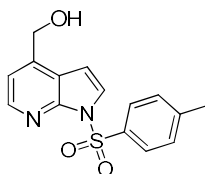
Se recogió 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 5,26 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Alfa Aesar) en DMF (10 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaH (suspensión al 60 % en aceite mineral, 0,252
 20 g, 6,31 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 15 min. Se añadió cloruro de tosilo (1,203 g, 6,31 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con agua (5 ml). La reacción se concentró al vacío, se añadió salmuera (50 ml) al residuo y este se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Esta capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se
 25 filtró y se concentró al vacío para producir un sólido de color pardo. El producto en bruto se aplicó a un cartucho de gel de sílice de 50 g en el mínimo de DCM y se eluyó con (3:1 EtOAc:EtOH) al 5-25 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas

se combinaron y se concentraron al vacío para producir un sólido cremoso. Este producto en bruto se recogió en 1:2 MeOH:DCM (15 ml) y se añadió sílice de flujo libre (10 g). El disolvente se retiró al vacío y el sílice se cargó en un cartucho ULTRA SNAP de 100 g y se eluyó con (3:1 EtOAc:EtOH) al 5-25 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para producir el producto deseado (1,084 g, 2,52 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido cremoso.

CLEM (2 min Fómico): Tr = 1,27 min, [MH]⁺ = 345,1

Intermedio 32: (1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanol

10

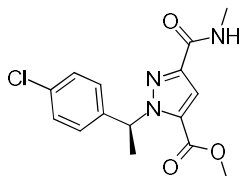


Se recogió 1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxilato de tosilo (936 mg, 2,72 mmol) en DCM (25 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota DIBAL-H (1 M en THF, 27,2 ml, 27,2 mmol) a la reacción y la reacción se dejó en agitación a -78 °C durante una noche. La reacción se interrumpió con MeOH (1 ml añadido en porciones pequeñas) y se dejó calentar a ta. Se añadió sal de Rochelle (saturada en 50 ml de agua) y la mezcla se agitó durante 15 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 25 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir un sólido de color naranja. Las capas acuosas se extrajeron con MeOH al 10 % en DCM (50 ml). Las dos capas orgánicas resultantes se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un aceite de color naranja. Los productos en bruto se combinaron y se aplicaron a un cartucho de gel de sílice de 25 g en el mínimo de DCM y se eluyó con el 5-40 % (3:1 EtOAc:EtOH) en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para producir el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (659 mg, 2,07 mmol, 76 % de rendimiento).

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,92 min, [MH]⁺ = 303,1

Intermedio 33: 1-(1-(4-clorofenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de (S)-metilo

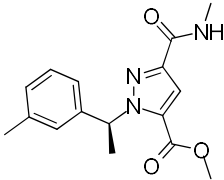
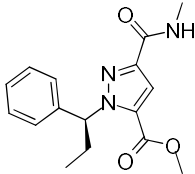
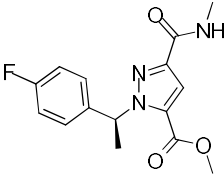
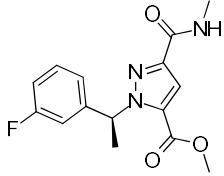
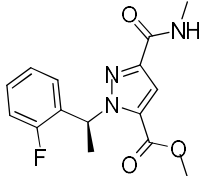
5

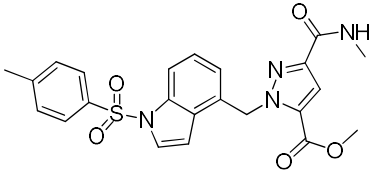
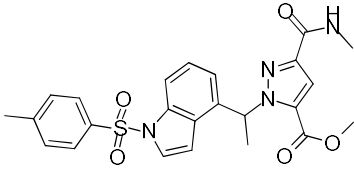
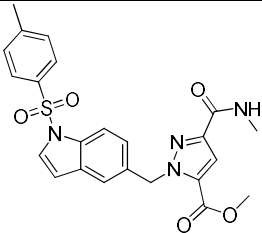
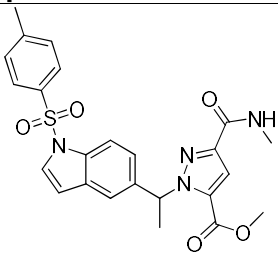


Se recogió 3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (0,5 g, 2,73 mmol) en THF (20 ml) y acetonitrilo (5 ml). Se añadieron (*R*)-1-(4-clorofenil)etan-1-ol (0,4 ml, 2,96 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Sigma Aldrich) y Ph₃P
 10 (1,078 g, 4,11 mmol) y la reacción se puso en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota DIAD (0,8 ml, 4,11 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta y se dejó en agitación durante 90 min. Se añadió EtOAc (25 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío
 15 para producir un aceite de color amarillo. El producto en bruto se aplicó un cartucho ULTRA SNAP de 100 g en el mínimo de DCM y se eluyó con acetato de etilo al 5-50 % en ciclohexano. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para producir (S)-1-(1-(4-clorofenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (415 mg, 1,225 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de una
 20 goma incolora.

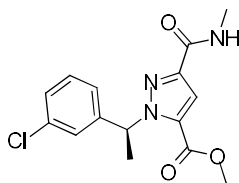
CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,08 min, [MH]⁺ = 322,4.

Los siguientes intermedios se prepararon de una manera similar al Intermedio 33.

Intermedio		CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH ⁺)
34	 3-(metilcarbamoil)-1-(1-(m-tolil)etil)-1H-pirazol-5-carboxilato de (S)-metilo	Fórmico, 1,04 min, 302,3
35	 3-(metilcarbamoil)-1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de (S)-metilo	Fórmico, 1,07 min, 302,2
36	 1-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de (S)-metilo	Fórmico, 1,00 min, 306,1
37	 1-(1-(3-fluorofenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de (S)-metilo	Fórmico, 0,99 min, 306,4
38	 1-(1-(2-fluorofenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de (S)-metilo	Fórmico, 0,99 min, 306,4

Intermedio		CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
39	 3-(metilcarbamoil)-1-((1-tosil-1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de metilo	Fórmico, 1,18 min, 467,3
40	 3-(metilcarbamoil)-1-(1-(1-tosil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de metilo	Fórmico, 1,22 min, MH^- 479
41	 3-(metilcarbamoil)-1-((1-tosil-1<i>H</i>-indol-5-il)metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de metilo	Fórmico, 1,16 min, 467,5
42	 3-(metilcarbamoil)-1-(1-(1-tosil-1<i>H</i>-indol-5-il)etil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de metilo	Fórmico, 1,23 min, $[M-H]^-$ a 479,5

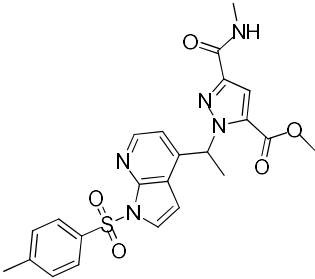
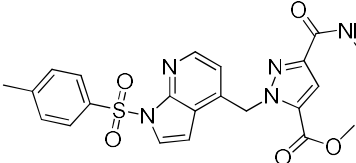
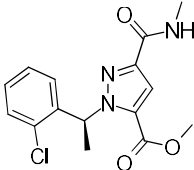
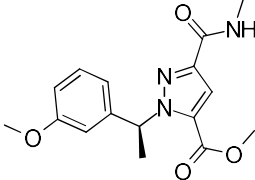
Intermedio 43: 1-(1-(3-clorofenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de (S)-metilo



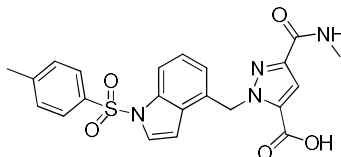
- Se añadieron 3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (0,5 g, 2,73 mmol), (*R*)-1-(3-clorofenil)etan-1-ol (0,513 g, 3,28 mmol), cianometilenotributilfosforano (CMBP) (1,432 ml, 5,46 mmol, disponible
- 5 comercialmente de, por ejemplo, TCI) y tolueno (10 ml) al recipiente de reacción. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un microondas Biotage Initiator a 150 °C durante 30 min. Después de enfriar la reacción, esta se concentró al vacío para producir un aceite de color pardo. El producto en bruto se aplicó un cartucho ULTRA SNAP de 100 g en el mínimo de DCM y se eluyó con
- 10 acetato de etilo al 5-60 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para producir (*S*)-1-(1-(3-clorofenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (462 mg, 1,364 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja.
- 15 CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,09 min, [MH]⁺ = 322,2.

Los siguientes intermedios se prepararon de una manera similar al Intermedio 43

Intermedio		CLEM: (Sistema, t _{RET} , MH ⁺)
44	3-(metilcarbamoil)-1-((1-tosil-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)metil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxilato de metilo	Fórmico, 0,83 min, 468,3

Intermedio		CLEM: (Sistema, t _{RET} , MH ⁺)
45	 3-(metilcarbamoil)-1-(1-(1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo	Fórmico, 1,11 min, 482,3
46	 3-(metilcarbamoil)-1-((1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo	Fórmico, 1,06 min, 468,2
47	 1-(1-(2-clorofenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de (S)-metilo	Fórmico, 1,06 min, 322,3
48	 1-(1-(3-metoxifenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de (S)-metilo	Fórmico, 0,99 min, 318,2

Intermedio 49: ácido 3-(metilcarbamoil)-1-((1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

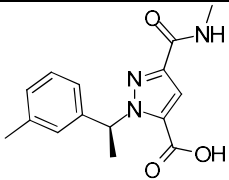
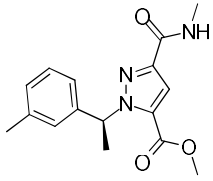
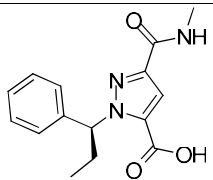
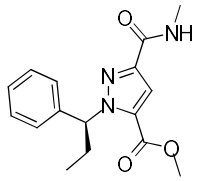
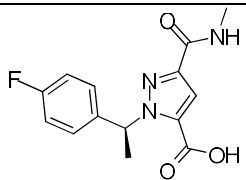
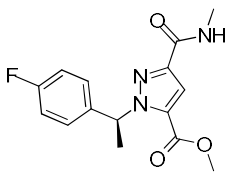


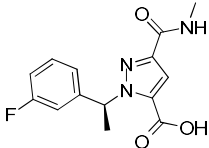
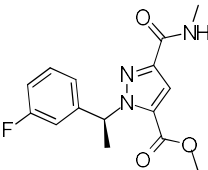
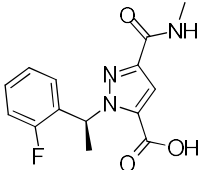
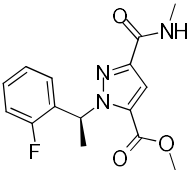
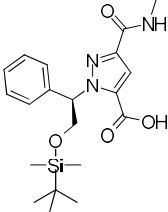
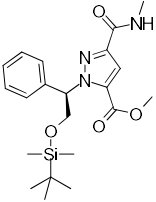
- 5 Se recogió 3-(metilcarbamoil)-1-((1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (265 mg, 0,426 mmol) en metanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml). Se añadió LiOH 1 M en agua (0,852 ml, 0,852 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 90 min. La reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua (10 ml cada uno). La capa acuosa se acidificó con HCl 2 M
- 10 y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir el producto deseado (173,5 mg, 0,326 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco

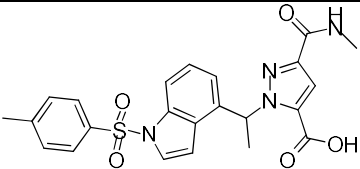
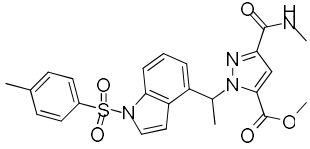
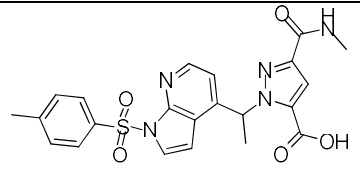
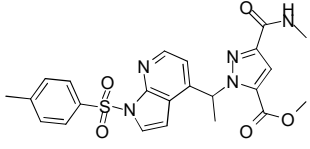
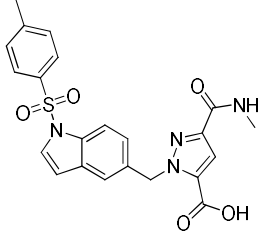
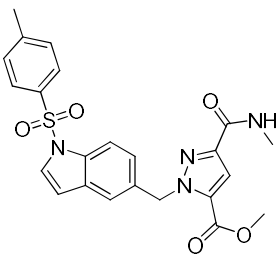
CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,13 min, [MH]⁺ = 453,3

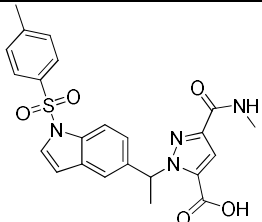
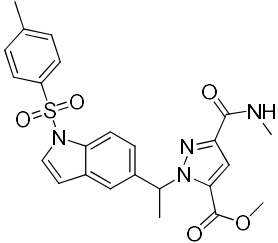
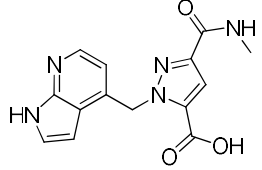
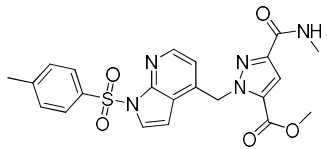
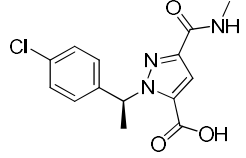
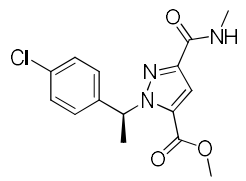
15

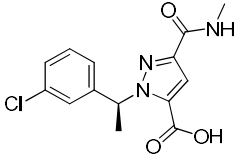
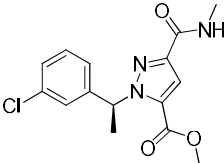
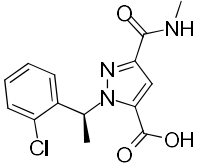
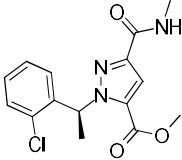
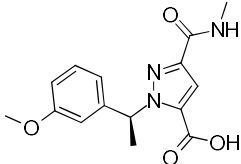
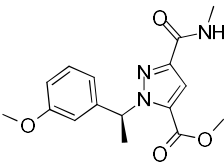
Los siguientes intermedios se prepararon de una manera similar a la del intermedio 49.

Intermedio		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
50	 Ácido (S)-3-(metilcarbamoil)-1-(1-(<i>m</i>-tolil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico	 Intermedio 34	Fórmico, 0,86 min, 274,2
51	 Ácido (S)-3-(metilcarbamoil)-1-(1-fenilpropil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico	 Intermedio 35	Fórmico, 0,96 min, 288,2
52	 Ácido (S)-1-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxílico	 Intermedio 36	Fórmico, 0,88 min, 292,1

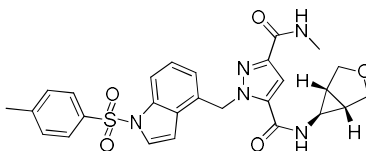
Intermedio		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
53	 Ácido (S)-1-(1-(3-fluorofenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxílico	 Intermedio 37	Fórmico, 0,90 min, 292,4
54	 Ácido (S)-1-(1-(2-fluorofenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxílico	 Intermedio 38	Fórmico, 0,89 min, 292,4
55	 Ácido (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxílico	 Intermedio 90	pH elevado, 0,90 min, 404,6

Intermedio		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
56	 Ácido 3-(metilcarbamoil)-1-(1-(1-tosil-1H-indol-4-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxílico	 Intermedio 40	Fórmico, 1,16 min, MH^- 465
57	 Ácido 3-(metilcarbamoil)-1-(1-(1-tosil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxílico	 Intermedio 45	Fórmico, 1,06 min, MH^- 468
58	 Ácido 3-(metilcarbamoil)-1-((1-tosil-1H-indol-5-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxílico	 Intermedio 41	Fórmico, 1,11 min, 453,6

Intermedio		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
59	 Ácido 3-(metilcarbamoil)-1-(1-(1-tosil-1H-indol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxílico	 Intermedio 42	Fórmico, 1,17 min, [M-H] ⁻ a 465,5
60	 Ácido 1-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxílico	 Intermedio 46	Fórmico, 0,44 min, 300,1
61	 Ácido (S)-1-(1-(4-clorofenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxílico	 Intermedio 33	Fórmico, 0,99 min, 308,2

Intermedio		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t _{RET} , MH ⁺)
62	 Ácido (S)-1-(1-(3-clorofenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxílico	 Intermedio 43	Fórmico, 0,99 min, 308,1
63	 Ácido (S)-1-(1-(2-clorofenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxílico	 Intermedio 47	Fórmico, 0,95 min, 308,2
64	 Ácido (S)-1-(1-(3-metoxifenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxílico	 Intermedio 48	Fórmico, 0,88 min, 304,1

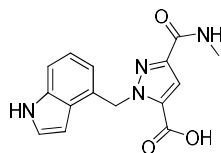
Intermedio 65: *N*⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1-((1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida



Se recogió ácido 3-(metilcarbamoil)-1-((1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (173 mg, 0,382 mmol) en DMF (5 ml). Se añadió DIPEA (0,200 ml, 1,147 mmol), después HATU (218 mg, 0,573 mmol) y la reacción se dejó en agitación
 5 durante 5 min, dando una solución de color pardo. Después se añadió clorhidrato de (1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina (para su preparación véase el intermedio 94, 57,0 mg, 0,421 mmol) y la reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico (15 ml cada uno). La capa orgánica se lavó con HCl 2 M (15 ml) y salmuera
 10 (15 ml) y después se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con el 10-60 % de (3:1 EtOAc:EtOH) en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado (99,7 mg, 0,178 mmol, 46
 15 % de rendimiento) en forma de un sólido cremoso.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,09 min, [MH]⁺ = 534,3

Intermedio 66: ácido 1-((1*H*-indol-4-il)metil)-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico
 20



Se recogió ácido 3-(metilcarbamoil)-1-((1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (139 mg, 0,307 mmol) en THF (6 ml) y metanol (3 ml). Se añadió
 25 carbonato de cesio (500 mg, 1,536 mmol) y la reacción se dejó en agitación a 70 °C durante 3,5 h. La reacción se concentró al vacío, se añadió agua (10 ml) al

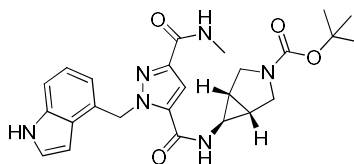
residuo, que se acidificó después con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Esta capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir el producto deseado (91,5 mg, 0,291 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rosa.

5

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,75 min, [MH]⁺ = 299,1

Intermedio 67: 6-(1-((1*H*-indol-4-il)metil)-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1*R*,5*S*,6*s*)-*terc*-butilo

10



Se recogió ácido 1-((1*H*-indol-4-il)metil)-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (78,6 mg, 0,263 mmol) en DMF (5 ml). Se añadió HATU (150 mg, 0,395 mmol), después DIPEA (0,138 ml, 0,790 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 5 min, dando una solución de color pardo. Se añadió (1*R*,5*S*,6*s*)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo, clorhidrato (68,0 mg, 0,290 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Astatech) y la reacción se dejó en agitación a ta durante 1 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico (10 ml cada uno). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 2 N (10 ml) y salmuera (10 ml) y después se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se aplicó a un cartucho de ULTRA SNAP de 10 g en el mínimo de DCM (con un par de gotas de MeOH) y se eluyó con (3:1 EtOAc:EtOH) al 5-50 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para producir el producto deseado (93,8 mg, 0,186 mmol, 71 % de rendimiento) en forma de un

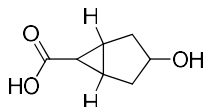
25

sólido cremoso.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,00 min, $[MH]^+ = 479$

Intermedio 68: ácido 3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico

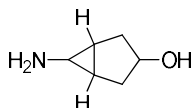
5



Se añadió hidróxido sódico (6 ml, 12,00 mmol, solución acuosa 2 M) a una solución de 3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (1 g, 5,88 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Fluorochem) en etanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a ta, después se evaporó al vacío hasta la mitad de su volumen original y se acidificó con HCl 2 M hasta ~pH 2. La solución se saturó con cloruro sódico (añadido sólido y la mezcla se agitó durante 1 h), después se extrajo primero con MeOH al 10 %/DCM (5 x 10 ml) y después con EtOAc (5 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío para dar ácido 3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (0,65 g, 4,57 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de una goma incolora. Este se usó en bruto en reacciones posteriores.

Intermedio 69: 6-aminobiciclo[3.1.0]hexan-3-ol

20

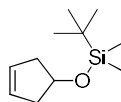


Se disolvió ácido 3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (650 mg, 4,57 mmol) en tolueno (10 ml) y *tert*-butanol (10 ml), después se añadieron Et₃N (1,275 ml, 9,15 mmol) y fosfarazidato de difenilo (1,478 ml, 6,86 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml), el disolvente se secó y se evaporó para dar una goma de color amarillo claro. Esta se disolvió en DCM (10 ml) y se cargó en la parte superior de

una columna de sílice de 50 g, se eluyó después con EtOAc al 0-100 %/ciclohexano y las fracciones activas de ninhidrina se evaporaron al vacío para dar tres lotes de intermedios de amina Boc-protectados impuros (cada uno probablemente con un diastereómero diferente como componente principal), lote A (105 mg), lote B (122 mg) y lote C (85 mg). Cada uno de estos se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió TFA (1 ml), las soluciones se agitaron durante 1 h, después se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en metanol y se cargó en cartuchos SCX de 5 g. Estos se lavaron con metanol y después se eluyeron con amoníaco metanólico 2 M. Los eluyentes se evaporaron al vacío para dar tres lotes de producto en forma de cristales de color amarillo claro (cada uno probablemente con un diastereómero diferente como componente principal), lote A (15 mg), lote B (12 mg) y lote C (14 mg). Los productos se usaron en bruto y se acoplaron en posteriores reacciones.

Intermedio 70: *Terc*-butil(ciclopent-3-en-1-iloxi)dimetilsilano

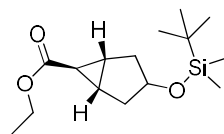
15



Se disolvió ciclopent-3-en-1-ol (5 g, 59,4 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Astatech) en DCM (100 ml) y se añadieron TBDMS-Cl (8,96 g, 59,4 mmol) e imidazol (4,86 g, 71,3 mmol), después se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó y se evaporó al vacío para dar *terc*-butil(ciclopent-3-en-1-iloxi)dimetilsilano (12,05 g, 60,7 mmol, 102 % de rendimiento) en forma de un líquido amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,68 (s, 2 H) 4,50 - 4,62 (m, 1 H) 2,59 (dd, J = 14,9, 6,8 Hz, 2 H) 2,23 - 2,37 (m, 2 H) 0,91 (s, 9 H) 0,09 (s, 6 H).

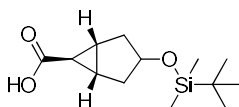
Intermedio 71: 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de (1*R*,5*S*,6*r*)-etilo, mezcla de diastereómeros



Se disolvió diazoacetato de etilo (6,90 ml, 66,5 mmol) en DCM (150 ml) y se añadió gota a gota durante ~ 5 h a una mezcla de dímero de acetato de rodio (II) (1 g, 2,263 mmol) y *tert*-butil(ciclopent-3-en-1-iloxi)dimetilsilano (12 g, 60,5 mmol) en DCM (150 ml) a ta. La solución de color verde resultante se agitó durante una noche, después se evaporó al vacío para dar un líquido de color verde. Este se cargó sobre una columna de sílice de 340 g y se eluyó con EtOAc al 0-40 %/ciclohexano y se visualizaron placas de TLC de las fracciones usando baño de permanganato. Las fracciones activas se evaporaron al vacío para dar (1*R*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (5,5 g, 19,33 mmol, 32,0 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro, como una mezcla de isómeros en la posición de éter de sililo (relación ~3:1) y esta se utilizó en bruto en la siguiente etapa.

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 0,96 min, [MH]⁺ = no presente.

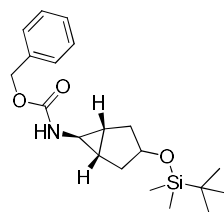
Intermedio 72: Ácido (1*R*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico, mezcla de diastereómeros



Se añadió hidróxido sódico (20 ml, 40,0 mmol, solución acuosa 2 M) a una solución de (1*R*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (5,0 g, 17,58 mmol) en etanol (50 ml) a ta y la mezcla se agitó durante 3 h. El TLC sugirió que todos los materiales de partida se habían consumido y la mezcla se evaporó al vacío hasta aproximadamente 30 ml de volumen, después se diluyó con agua (30 ml) y se lavó con éter (50 ml). Los lavados con éter de la elaboración se secaron y se evaporaron al vacío para dar el material de partida recuperado:

(1*R*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de butilo (3,85 g). Este se disolvió en etanol (30 ml) y se añadió solución acuosa de NaOH 2 M (20 ml), después se calentó la mezcla a 70 °C durante 3 h, después se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en agua (50 ml) y se lavó con éter (50 ml), después la capa acuosa se acidificó con HCl 2 M (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para dar ácido (1*R*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (1,9 g, 7,41 mmol, 42,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido, la RMN es consistente con una mezcla de isómeros. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Intermedio 73: ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de bencilo, mezcla de diastereómeros

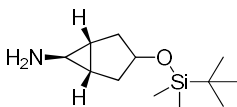


Se disolvió ácido (1*R*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (1,8 g, 7,02 mmol) en una mezcla de tolueno (20 ml) y Et₃N (1,957 ml, 14,04 mmol), después se añadió DPPA (1,815 ml, 8,42 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a ta. Se añadió alcohol bencílico (1,095 ml, 10,53 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h, después se enfrió a ta. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la solución se lavó con agua (2 x 100 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para dar un aceite de color amarillo claro. Esta se disolvió en DCM (10 ml) y se cargó en la parte superior de una columna de sílice de 50 g, se eluyó después con EtOAc al 0-30 %/ciclohexano y las fracciones que contenían producto (detectadas por baño con permanganato) se recogieron y se evaporaron al vacío para dar ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-

butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de bencilo (1,90 g, 5,26 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido, la RMN es consistente con el producto deseado en forma de una mezcla de isómeros en una relación de aproximadamente 2:1. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,56 min, [MH]⁺ = 362,6.

Intermedio 74: (1*R*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-amina, mezcla de diastereómeros

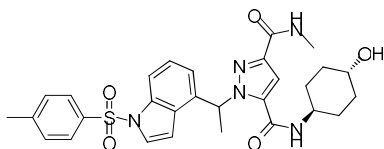


Se disolvió ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de bencilo (1,9 g, 5,26 mmol) en etanol (100 ml) y se hidrogenó en el H-Cube a presión atmosférica y una velocidad de flujo de 1 ml/min. El eluyente se evaporó al vacío para dar (1*R*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-amina (1,12 g, 4,92 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El producto es una mezcla desigual de diastereómeros en la posición de éter de sililo con una proporción de aproximadamente 65:35.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,22 ppm, 1H [A] (a. t, CH), 3,80 ppm 1H [B] (m, CH), 2,47 ppm, 1H [A] (t, CH), 2,05-1,93 ppm 2H [A] + 3H [B] (m, 5xCH), 1,75-1,66 ppm -NH₂ [A] + -NH₂ [B] + 2xCH [B], 1,62 ppm 2H, [A] (dd, 2xCH). Ambos diastereómeros asignados.

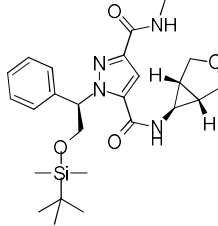
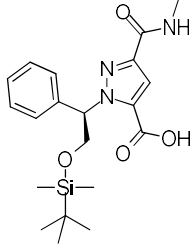
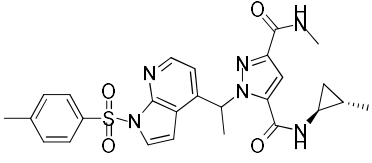
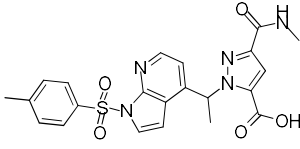
1,20-1,15 ppm 2H [A] + 2H [B] (M, 4xCH), 0,86 ppm, 9H [A] (s, 3 x CH₃) + 9H [B] (s, 3 x CH₃), 0,00 ppm, 6H [A + B] (s, 2 x CH₃)

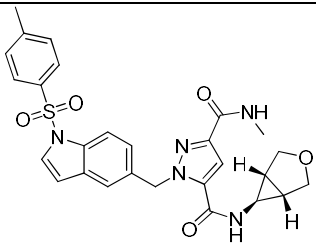
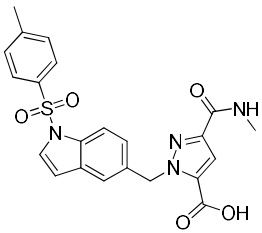
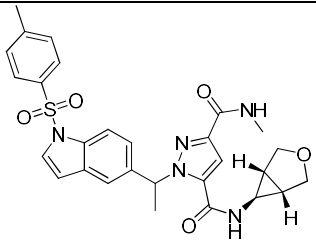
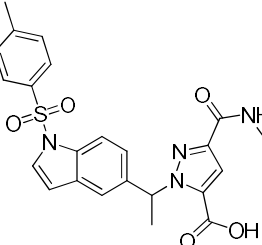
Intermedio 75: N⁵-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-N³-metil-1-(1-(1-tosil-1*H*-indol-4-

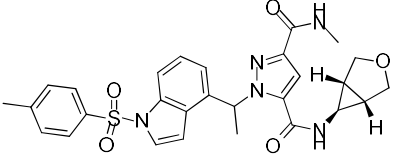
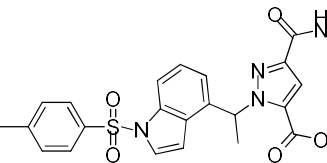
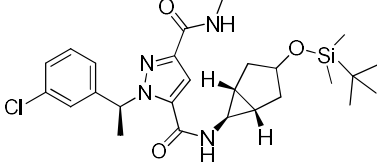
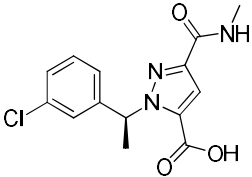


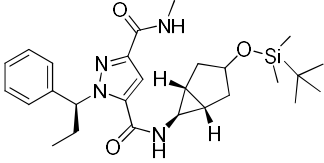
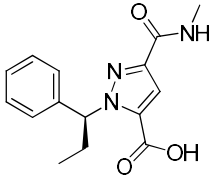
CLEM (2 min F3rmico): Tr = 1,07 min, [M+Na]⁺ = 586

Los siguientes intermedios se prepararon de una manera similar a la del Intermedio 20 75:

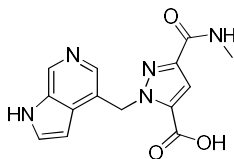
Intermedio		Intermedio usado	CLEM: (Sistem a, t _{RET} , MH ⁺)
76	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-1-((<i>R</i>)-2-((<i>tert</i>-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 55	pH elevad o, 1,29 min, 485,7
77	 <i>N</i>³-metil-<i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-metilciclopropil)-1-(1-(1-tosil-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-4-il)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 57	Fórmic o, 1,11 min, 521,1

Intermedio		Intermedio usado	CLEM: (Sistem a, t _{RET} , MH ⁺)
78	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((1-tosil-1<i>H</i>-indol-5-il)metil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 58	Fórmic o, 1,06 min, 534,6
79	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-(1-(1-tosil-1<i>H</i>-indol-5-il)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 59	Fórmic o, 1,12 min, [M-H]- a 546,5

Intermedio		Intermedio usado	CLEM: (Sistem a, t _{RET} , MH ⁺)
80	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-(1-(1-tosil-1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 56	Fórmic o, 1,12 min, MH ⁺ 546,4
81	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>[*],5<i>S</i>[*],6<i>r</i>[*])-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)bicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((<i>S</i>)-1-(3-clorofenil)etil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 62	Fórmic o, 1,57 min, 517,6

Intermedio		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
82	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-((<i>tert</i>-butildimetilsilil)oxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-fenilpropil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 51	pH elevado, 1,55 min, 497,7

Intermedio 83: ácido 1-((1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)metil)-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico



5

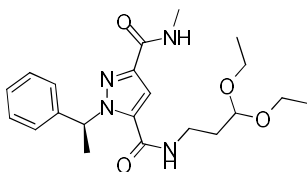
Se recogió 3-(metilcarbamoil)-1-((1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)metil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (106 mg, 0,227 mmol) en metanol (1,5 ml) y THF (1,5 ml). Se añadió LiOH 1 M en agua (0,453 ml, 0,453 mmol) y la reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. Se añadió más LiOH 1 M en agua (0,453 ml) y la

10 reacción se dejó en agitación durante 4 h. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo (10 ml de cada uno). La capa acuosa se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa acuosa se extrajo después con MeOH al 10 % en DCM (2 x 15 ml) y la capa acuosa se concentró al vacío para dar el residuo en bruto. El producto en bruto se disolvió en 1:1 DMSO:MeCN (2 ml), se

filtró y se purificó mediante MDAP (pH elevado). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (22 mg, 0,051 mmol, 23 % de rendimiento) en forma de un sólido cremoso.

5 CLEM (2 min Fómico): Tr = 0,37 min, $[MH]^+ = 300,2$

Intermedio 84: (S)-N⁵-(3,3-dietoxipropil)-N³-metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida



10

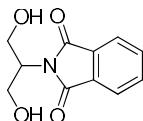
Se disolvió ácido (S)-3-(metilcarbamoil)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-5-carboxílico (121 mg, 0,443 mmol) en DMF (2 ml). Se añadió HATU (255 mg, 0,671 mmol) seguido de 3,3-dietoxipropan-1-amina (0,12 ml, 0,742 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Acros) y después DIPEA (0,39 ml, 2,233 mmol). La mezcla de reacción

15 se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3,25 h. La mezcla de reacción se repartió entre LiCl acuoso sat. (20 ml), Na₂CO₃ (~1 ml) y acetato de etilo (20 ml); las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se volvieron a extraer con agua (2 x 10 ml) y se filtraron a través de un cartucho equipado con una fritada hidrófoba. El filtrado

20 se evaporó al vacío para dar una goma incolora. Esta se disolvió de nuevo en diclorometano y se aplicó directamente a la parte superior de un cartucho de 10 g y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida SP4 (acetato de etilo al 0-60 %/ ciclohexano). Las fracciones relevantes se combinaron para dar (S)-N⁵-(3,3-dietoxipropil)-N³-metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (103 mg, 0,230 mmol, 52 % de rendimiento)

25

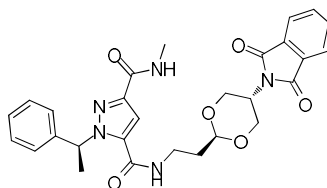
CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,05 min, $[MH]^+ = 403,2$.

Intermedio 85: 2-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)isoindolina-1,3-diona

A una solución de 2-aminopropano-1,3-diol (2,839 g, 31,2 mmol, disponible
 5 comercialmente de, por ejemplo, Sigma Aldrich) en DMF (60 ml) se le añadió gota
 a gota a ta isobenzofuran-1,3-diona (4,62 g, 31,2 mmol, disponible comercialmente
 de, por ejemplo, Sigma Aldrich). La reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante
 una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (250 ml)
 y se separaron las capas. La capa orgánica se analizó y mostró que contenía
 10 producto. Por lo tanto la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 100 ml)
 y después las capas orgánicas combinadas se volvieron a extraer con agua (2 x 50
 ml) y solución ac. sat. de LiCl (50 ml). Las capas orgánicas se secaron después
 (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(1,3-dihidroxiopropan-2-
 il)isoindolina-1,3-diona (3,33 g, 15,05 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un
 15 sólido cremoso.

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 0,52 min, [MH]⁺ = 222,2.

Intermedio 86: N⁵-(2-((2*r*,5*S*)-5-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-1,3-dioxan-2-il)etil)-
 20 **N³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida**

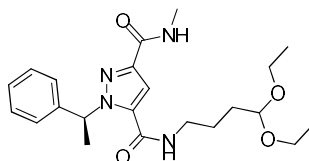


Una mezcla de (*S*)-N⁵-(3,3-dietoxipropil)-N³-metil-1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-
 dicarboxamida (113 mg, 0,280 mmol), 2-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)isoindolina-1,3-
 25 diona (62 mg, 0,280 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (12 mg, 0,063

- mmol) en tolueno (3 ml) se agitó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió después a ta y los volátiles se evaporaron al vacío para dar un sólido de color amarillo. Este se repartió entre metanol al 10 % en DCM (10 ml), agua (5 ml) y Na₂CO₃ acuoso sat. (10 ml) y las capas se separaron. La fase
- 5 acuosa se extrajo con metanol al 10 % en DCM (3 x 10 ml) y acetato de etilo (5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se filtraron a través de un cartucho equipado con una frita hidrófoba. Las capas orgánicas se concentraron al vacío para dar 138 mg de producto en bruto. El producto en bruto se recogió en DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice SNAP de 10 g) eluyendo con EtOAc
- 10 al 0-100 %/ciclohexano. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron al vacío para dar *N*⁵-(2-((2*r*,5*S*)-5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1,3-dioxan-2-il)etil)-*N*³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (102 mg, 0,154 mmol, 55 % de rendimiento).
- 15 CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,10 min, [MH]⁺ = 532,2.

Intermedio 87: (S)-*N*⁵-(4,4-dietoxibutil)-*N*³-metil-1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida

20



25

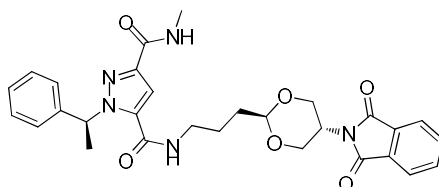
Se disolvió ácido (*S*)-3-(metilcarbamoyl)-1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (125 mg, 0,457 mmol) en DMF (2 ml). Se añadió HATU (272 mg, 0,715 mmol) seguido de 4,4-dietoxibutan-1-amina (0,13 ml, 0,752 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Sigma Aldrich) y después DIPEA (0,4 ml, 2,290 mmol). La mezcla de

reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 6 h. Se añadieron más HATU (209 mg, 0,549 mmol), 4,4-dietoxibutan-1-amina (0,1 ml, 0,579 mmol) y después DIPEA (0,1 ml, 0,573 mmol) antes de someterla a agitación durante otras 3 h. La

mezcla de reacción se repartió entre LiCl acuoso sat. (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se volvieron a extraer con agua (2 x 10 ml) y se filtraron a través de un cartucho equipado con una frita hidrófoba. El
 5 filtrado se evaporó al vacío para dar una goma incolora. Esta se disolvió de nuevo en diclorometano y se aplicó directamente a la parte superior de un cartucho de sílice SNAP de 10 g y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida SP4 (acetato de etilo al 0-70 %/ciclohexano). Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron al vacío para dar (S)-N⁵-(4,4-dietoxibutil)-N³-metil-1-(1-feniletil)-
 10 1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (190 mg, 0,411 mmol, 90 % de rendimiento).

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,07 min, [M-H]⁻ = 415,3.

Intermedio 88: N⁵-(3-((2*r*,5*S*)-5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1,3-dioxan-2-il)propil)-N³-metil-1-((S)-1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida
 15

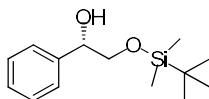


Una mezcla de (S)-N⁵-(4,4-dietoxibutil)-N³-metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (190 mg, 0,456 mmol), 2-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)isoindolina-1,3-diona (112 mg, 0,506 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (19 mg, 0,100 mmol) en tolueno (4 ml) se agitó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió después a ta y los volátiles se evaporaron al vacío para dar un sólido de color amarillo. Este se repartió entre metanol al 10 % en DCM (10 ml), agua (5 ml) y Na₂CO₃ acuoso sat. (10 ml) y las capas se separaron. La fase
 20 acuosa se extrajo con metanol al 10 % en DCM (3 x 10 ml) y acetato de etilo (5 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se filtraron a través de un cartucho equipado con una frita hidrófoba. Las capas orgánicas se concentraron al vacío para dar 207

mg de producto en bruto. El producto en bruto se recogió en DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice SNAP de 25 g) eluyendo con EtOAc al 0-100 %/ciclohexano. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron al vacío para dar *N*⁵-(3-((2*r*,5*S*)-5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1,3-dioxan-2-il)propil)-*N*³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (81 mg, 0,119 mmol, 26 % de rendimiento).

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,12 min, [MH]⁺ = 546,2.

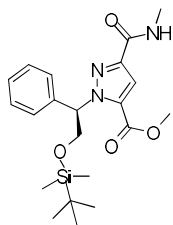
10 **Intermedio 89: (S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletanol**



Se disolvió (*S*)-1-feniletano-1,2-diol (251 mg, 1,817 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Sigma Aldrich) en DCM (7 ml) antes de la adición de DMAP (22 mg, 0,180 mmol). La solución se enfrió a 0 °C antes de la adición de trietilamina (0,380 ml, 2,72 mmol) y, gota a gota, TBDMS-Cl (411 mg, 2,72 mmol) en DCM (3 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió NH₄Cl (7 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se
20 secaron y se concentraron al vacío para dar 448 mg de producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,41 min, [M-H]⁻ = 251,1.

25 **Intermedio 90: 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de (*R*)-metilo**

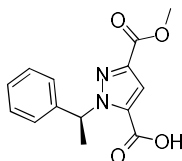


Se combinaron 3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (216 mg, 1,179 mmol), (S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletan-1-ol (327 mg, 1,297 mmol) en tolueno (2,5 ml), tri-*n*-butilfosfina (0,582 ml, 2,359 mmol) y 2-
 5 (tributilfosforaniliden)acetonitrilo (0,464 ml, 1,769 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un vial de microondas de 5 ml a 120 °C durante 45 min. Se añadió más (S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletan-1-ol (119 mg, 0,471 mmol) a la mezcla de reacción antes de calentarla durante 45 min a 120 °C en un microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 1,574 g de producto en bruto. El producto
 10 en bruto se volvió a disolver en DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice SNAP de 100 g) eluyendo con EtOAc al 0-65 %:ciclohexano. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron al vacío para dar (*R*)-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (276 mg, 0,562 mmol, 48 % de rendimiento).

15

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,42 min, [MH]⁺ = 418,4.

Intermedio 91: Ácido (S)-3-(metoxycarbonil)-1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico



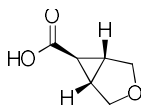
20

Se añadió LiOH (0,888 g, 21,16 mmol) en agua (20 ml) a una solución de (S)-1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (6,1 g, 21,16 mmol) en metanol (50 ml) y 2-MeTHF (50 ml) a 0 °C y la solución se agitó a 0 °C durante 2 h, después se

acidificó con HCl 2 M (12 ml) y se evaporó al vacío hasta la mitad del volumen original. La mezcla se acidificó de forma adicional a pH 2, después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron al vacío para dar una goma incolora. Esta se disolvió en DCM y se cargó en una
 5 columna de sílice de 100 g, se eluyó después con (AcOH al 1 % en EtOAc) al 0-50 %/ciclohexano y las fracciones que contenían producto se evaporaron al vacío para dar ácido (S)-3-(metoxycarbonil)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-5-carboxílico (4,2 g, 15,31 mmol, 72 % de rendimiento)

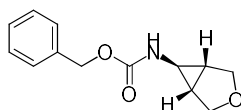
10 CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,00 min, [MH]⁺ = 275,2.

Intermedio 92: Ácido (1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico



15 Se añadió LiOH (751 mg, 31,4 mmol) a una solución de 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de (1R,5S,6r)-etilo (1000 mg, 6,27 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Pharmablock) en agua (10 ml), THF (10 ml) y MeOH (10 ml) a ta. La suspensión resultante se agitó durante 3 h. Para la elaboración, la mezcla se evaporó, el sólido en bruto restante se disolvió en una cantidad mínima de agua y
 20 se inactivó con HCl (5 ml, 25 % m/m) y se extrajo 4 veces con disolvente MeOH/DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre una frita hidrófoba, se evaporaron al vacío, para producir el compuesto deseado ácido (1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (750 mg, 5,85 mmol, 93 % de rendimiento)

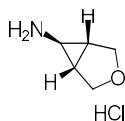
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,13 (s, 1 H) 3,80 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 3,62 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 2,00 - 2,15 (m, 2 H) 1,32 (t, J = 3,1 Hz, 1 H)

Intermedio 93: (1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamato de bencilo

Se disolvió ácido (1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (340 mg, 2,65 mmol) en tolueno (12 ml), después se añadieron Et₃N (1,110 ml, 7,96 mmol), fosfarazidato de difenilo (0,686 ml, 3,18 mmol) y alcohol bencílico (0,552 ml, 5,31 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La solución se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (10 ml) y solución NaHCO₃ (10 ml), la capa orgánica se secó y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice de 25 g eluyendo con EtOAc al 0-50 %/ciclohexano y las fracciones que contenían producto se evaporaron al vacío para dar (1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamato de bencilo (460 mg, 1,972 mmol, 74,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,83 min, [MH]⁺ = 234,3.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,29 - 7,41 (m, 5 H) 5,11 (s a, 2 H) 4,86 (s a, 1 H) 3,98 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 3,72 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 2,45 - 2,52 (m, 1 H) 1,80 (s a, 2 H)

Intermedio 94: (1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina, clorhidrato

Se disolvió (1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamato de bencilo (460 mg, 1,972 mmol) en EtOH (20 ml) y la reacción se hidrogenó usando un H-cube (ajustes: ta, 1 bar, 1 ml/min de caudal) y Pd al 10 %/C CatCart 30 como catalizador. La reacción se cicló a través del H-Cube durante 1,5 h antes de acidificar la mezcla

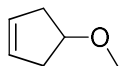
con HCl (acuoso 7 M, 1,332 ml, 9,86 mmol) y se evaporó al vacío para producir y sólido aceitoso. El sólido se secó al vacío durante 2 días para producir el producto deseado (1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina, clorhidrato (262 mg, 1,836 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

5

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,48 (s a, 3 H) 3,80 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 3,59 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 2,24 (t, J = 2,3 Hz, 1 H) 2,07 (t, J = 2,6 Hz, 2 H).

Intermedio 95: 4-metoxiciclopent-1-eno

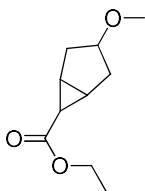
10



Se disolvió ciclopent-3-en-1-ol (10 g, 119 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Fluorochem) en una mezcla de DMF (100 ml) y THF (50 ml) y se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno, después se añadió NaH
15 (suspensión al 60 % en aceite mineral, 5,71 g, 143 mmol) en porciones pequeñas y la mezcla se agitó durante 30 min, antes de la adición de MeI (9,66 ml, 155 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, después se añadió a agua (500 ml) y se extrajo con éter (500 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó y se evaporó al vacío para dar el producto deseado
20 en forma de un líquido de color amarillo pálido, que se usó en las reacciones posteriores sin purificación adicional.

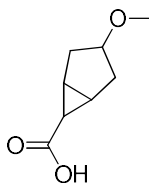
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,61 - 5,82 (m, 2 H) 4,13 (dt, J=6,72, 3,48 Hz, 1 H) 3,35 (s, 3 H) 2,59 (dd, J=15,77, 6,72 Hz, 2 H) 2,32 - 2,47 (m, 2 H)

25

Intermedio 96: 3-metoxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

Se disolvió diazoacetato de etilo (82 ml, 119 mmol) en DCM (100 ml) y se añadió
 5 gota a gota a una mezcla de 4-metoxiciclopent-1-eno (para su preparación véase
 el Intermedio 95, 11,68 g, 119 mmol) y dímero de acetato de rodio (II) (2,63 g, 5,95
 mmol) en DCM (100 ml) a ta durante 4 h, después la mezcla se agitó durante otras
 2 h, posteriormente se lavó con agua (300 ml) y la capa orgánica se secó y se
 evaporó al vacío para dar un líquido en bruto de color verde claro. Este se disolvió
 10 en ciclohexano y se cargó en una columna de sílice SNAP ultra de 100 g y se
 purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 0-20 %/ciclohexano.
 Las fracciones apropiadas se evaporaron al vacío para dar 3-
 metoxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (1,4 g, 7,60 mmol, 6 % de
 rendimiento) en forma de un aceite incoloro como una mezcla de isómeros que
 15 también contenía algo de diazoacetato de etilo residual. Este se usó para las
 reacciones posteriores sin purificación adicional.

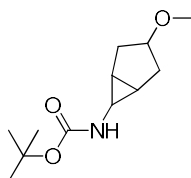
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,26 (c, *J*=7,09 Hz, 2 H) 3,51 (m, *J*=7,50, 7,50
 Hz, 1 H) 3,25 (s, 3 H) 2,26 (dd, *J*=13,08, 6,97 Hz, 2 H) 1,89 (td, *J*=2,93, 1,22 Hz, 2
 20 H) 1,74 - 1,83 (m, 2 H) 1,27 - 1,34 (m, 4 H)

Intermedio 97: Ácido 3-metoxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico

Se disolvió 3-metoxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (para su preparación véase el Intermedio 96, 1,4 g, 7,60 mmol) en etanol (10 ml) y se añadió una solución acuosa de NaOH 2 M (10 ml, 20,00 mmol), después la mezcla se agitó a ta durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se acidificó con HCl (ac.) 2 M (11 ml), después se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite de color amarillo claro que se usó directamente en la siguiente etapa.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,54 (m, $J=7,50$, 7,50 Hz, 1 H) 3,28 (s, 3 H) 2,30 (dd, $J=13,20$, 7,09 Hz, 2 H) 1,99 (td, $J=2,93$, 1,22 Hz, 2 H) 1,74 - 1,89 (m, 2 H) 1,31 (t, $J=2,93$ Hz, 1 H). *Protón intercambiable no observado.*

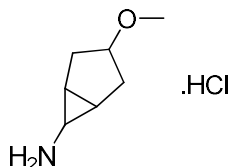
Intermedio 98: (3-metoxibiciclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de *terc*-butilo



Se disolvieron ácido 3-metoxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (para su preparación véase el Intermedio 97, 0,74 g, 4,74 mmol), difenil fosforil azida (1,956 g, 7,11 mmol) y Et_3N (1,321 ml, 9,48 mmol) en tolueno (20 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min, después se añadió *terc*-butanol (6 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, después se dejó en reposo a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), después se lavó con agua y solución acuosa de bicarbonato sódico y se evaporó al vacío. La goma resultante se disolvió en DCM y se cargó en una columna de sílice SNAP ultra de 25 g, después se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 0-30 %/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron al vacío para dar (3-metoxibiciclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de *terc*-butilo (0,45 g, 1,980 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,58 (s a, 1 H) 3,48 (quin, $J=7,34$ Hz, 1 H) 3,26 (s, 3 H) 2,24 (dd, $J=12,84, 6,97$ Hz, 2 H) 2,16 (s a, 1 H) 1,71 - 1,80 (m, 2 H) 1,39 - 1,49 (m, 11 H)

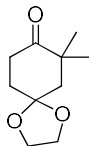
5 **Intermedio 99: 3-metoxibiciclo[3.1.0]hexan-6-amina, clorhidrato**



Se disolvió (3-metoxibiciclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de *terc*-butilo (para su preparación véase el Intermedio 98, 380 mg, 1,672 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 5 ml, 20,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró para dar clorhidrato de 3-metoxibiciclo[3.1.0]hexan-6-amina (270 mg, 1,402 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro.

15 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,20 (s a, 3 H) 3,54 (m, $J=7,30$ Hz, 1 H) 3,16 (s, 3 H) 2,25 (s a, 1 H) 2,05 - 2,14 (m, 2 H) 1,60 - 1,70 (m, 4 H)

Intermedio 100: 7,7-dimetil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona



20

A una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (5,45 g, 34,9 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Sigma Aldrich) en THF seco (20 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 2,79 g, 69,8 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 1 h seguido de la adición de yoduro de metilo (5,45 ml, 87 mmol). La mezcla de reacción se agitó

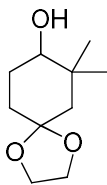
25

a 10 °C hasta ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron a través de una frita hidrófoba. La capa orgánica se concentró al vacío para dar ~6,8 g de residuo en bruto de color amarillo. Este se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (cartucho Biotage SNAP Ultra de 100 g, eluyendo con éter dietílico al 5-65 %/ciclohexano) para dar 7,7-dimetil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (3,07 g, 14,16 mmol, 41 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

10 CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,78 min, [MH]⁺ = 185,0.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,95 - 4,06 (m, 4 H) 2,56 - 2,64 (m, 2 H) 2,02 (d, J=1,26 Hz, 2 H) 1,87 - 1,94 (m, 2 H) 1,19 (s, 6 H)

15 **Intermedio 101: 7,7-dimetil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol**



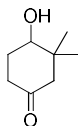
A una solución de 7,7-dimetil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (para su preparación véase el Intermedio 100, 3,04 g, 16,50 mmol) en metanol (10 ml) a 0 °C (baño de hielo) se le añadió borohidruro sódico (0,624 g, 16,50 mmol) en porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) y el metanol se removió al vacío. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (frita hidrófoba) y se concentraron al vacío para dar 7,7-dimetil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (2,87 g, 13,10 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,62 min, [MH]⁺ = 187,1.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,82 - 4,04 (m, 4 H) 3,42 (ddd, J=8,31, 4,66, 3,40 Hz, 1 H) 1,53 - 1,90 (m, 5 H) 1,40 - 1,50 (m, 2 H) 1,03 (s a, 6 H)

5

Intermedio 102: 4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexanona

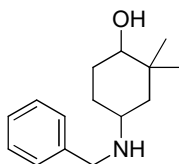


A una solución de 7,7-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (para su preparación véase el Intermedio 101, 2,87 g, 15,41 mmol) en metanol (13 ml) se le añadió HCl (solución acuosa 2 M, 30 ml, 60,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se neutralizó (a ~ pH 7) con solución acuosa sat. de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (frita hidrófoba) y se concentraron al vacío para dar 4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexan-1-ona (2,18 g, 12,26 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,54 min, [MH]⁺ = 143,0.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,74 (dt, J=6,67, 3,46 Hz, 1 H) 2,37 - 2,67 (m, 2 H) 2,22 - 2,36 (m, 1 H) 2,04 - 2,18 (m, 2 H) 1,97 (dt, J=13,60, 6,80 Hz, 1 H) 1,02 (s a, 6 H). *Protón intercambiable no observado.*

Intermedio 103: 4-(bencilamino)-2,2-dimetilciclohexanol, mezcla de diastereómeros



25

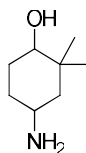
Se disolvió 4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexan-1-ona (para su preparación véase el Intermedio 102, 124 mg, 0,872 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añadieron fenilmetanamina (0,114 ml, 1,046 mmol) y ácido acético (0,050 ml, 0,872 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de N₂ a ta. Después de 3,5 h, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (222 mg, 1,046 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa sat. de NaHCO₃ (5 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y conc. para dar ~270 mg de aceite en bruto de color amarillo. Este se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (cartucho Biotage SNAP de 25 g, eluyendo con 0-100 % de (EtOH en acetato de etilo al 25 %)/ciclohexano) para dar una mezcla de productos. Las fracciones deseadas se concentraron para dar 4-(bencilamino)-2,2-dimetilciclohexanol (63 mg, 0,27 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

15

CLEM (2 min Fómico): Tr = 0,38 min, [MH]⁺ = 234,2.

Intermedio 104: (+/-)-4-amino-2,2-dimetilciclohexanol, mezcla de diastereómeros

20



Se disolvió 4-(bencilamino)-2,2-dimetilciclohexan-1-ol (para su preparación véase el Intermedio 103, 63 mg, 0,270 mmol) en acetato de etilo (6 ml), se añadió paladio sobre carbono al 10 % (40 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a ta durante 21 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para retirar el catalizador y se concentró para dar 4-amino-2,2-dimetilciclohexan-1-ol (35 mg, 0,208 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro como una mezcla

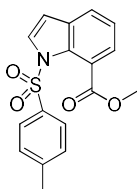
25

racémica de diastereómeros.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,32 (dd, $J=11,58, 4,53$ Hz, 1 H) 2,78, 2,92 (m, 2 H) 1,25, 1,93 (m, 18 H) 1,06, 1,18 (m, 1 H) 0,96, 1,05 (m, 6 H) 0,88, 0,95 (m, 6 H).

5

Intermedio 105: 1-tosil-1*H*-indolo-7-carboxilato de metilo



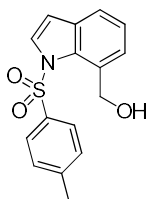
Se recogió 1*H*-indolo-7-carboxilato de metilo (1000 mg, 5,71 mmol, disponible
 10 comercialmente de, por ejemplo, Apollo Scientific) en DMF (18 ml) y se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral, 287 mg, 7,18 mmol) en porciones pequeñas y la reacción se dejó en agitación durante 15 min. Se añadió tosil-Cl (1308 mg, 6,86 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta y se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se
 15 enfrió a 0 grados antes de la adición de más hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral, 114 mg, 2,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min antes de calentarla a ta. La mezcla de reacción se agitó durante otros 15 min antes de la adición de una porción más de tosil-Cl (552 mg, 2,90 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C
 20 durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (~6 ml) antes de dividirse entre LiCl acuoso sat. (100 ml) y acetato de etilo (30 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (frita hidrófoba) y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto en
 25 bruto se disolvió de nuevo en diclorometano y se aplicó directamente a la parte superior de un cartucho de sílice SNAP de 100 g y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida SP4 (acetato de etilo al 0-25 %/ciclohexano). Las fracciones

relevantes se combinaron y se concentraron al vacío para dar 1-tosil-1*H*-indolo-7-carboxilato de metilo (1025 mg, 2,80 mmol, 49 % de rendimiento).

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,18 min, [MH]⁺ = 330,1.

5

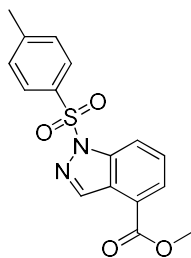
Intermedio 106: (1-tosil-1*H*-indol-7-il)metanol



Se enfrió a -78 °C una solución de 1-tosil-1*H*-indolo-7-carboxilato de metilo (para su preparación véase el Intermedio 105, 1025 mg, 3,11 mmol) en diclorometano (31 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota durante 15 min DIBAL-H (solución 1 M en THF, 7,78 ml, 7,78 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h. La reacción se dejó en agitación durante 18 h antes de la adición de más DIBAL-H (solución al 25 % en peso en tolueno, 4,19 ml, 6,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La reacción se interrumpió con metanol cuando estaba todavía a -78 °C y después se dejó calentar a ta. La reacción se diluyó con solución de sal de Rochelle (10 ml) y se agitó durante 64 h. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrófoba, después se concentraron al vacío para producir el producto en bruto (1-tosil-1*H*-indol-7-il)metanol (950 mg, 2,84 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja que se usó tal cual en las reacciones posteriores.

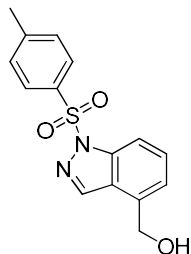
CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,18 min, [M-OH]⁺ = 284,1.

25

Intermedio 107: 1-tosil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo

Se recogió 1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo (530 mg, 3,01 mmol, disponible
 5 comercialmente de, por ejemplo, Sigma Aldrich) en DMF (6,4 ml) y se enfrió a 0 °C
 en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite
 mineral, 241 mg, 6.02 mmol) en porciones pequeñas y la reacción se dejó en
 agitación durante 10 min. Se añadió tosil-Cl (775 mg, 4,07 mmol) antes de
 someterlo a agitación durante 30 min a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta y se
 10 dejó en agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en 250 ml de agua
 antes de filtrarla. El precipitado se secó en un horno de vacío durante una noche
 para dar 1-tosil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo (719 mg, 1,959 mmol, 65 % de
 rendimiento).

15 CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,22 min, [MH]⁺ = 331,1.

Intermedio 108: (1-tosil-1*H*-indazol-4-il)metanol

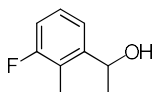
20 Se enfrió a -78 °C una solución de 1-tosil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo (para
 su preparación véase el Intermedio 107, 804 mg, 2,434 mmol) en diclorometano
 (24 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota durante 15 min DIBAL-

H (1,637 ml, 2,434 mmol, 25 % en peso en tolueno) y la reacción se agitó a -78 °C durante 62 h. Se añadió más DIBAL-H (3,27 ml, 4,87 mmol, 25 % en peso en tolueno) a la reacción a -78 °C antes de someterla a agitación durante 1 h. La reacción se interrumpió con metanol cuando se mantuvo a -78 °C y después se dejó calentar a ta. La reacción se diluyó con solución de sal de Rochelle (10 ml) y se agitó durante 16 h. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrófoba, después se evaporó al vacío para dar (1-tosil-1*H*-indazol-4-il)metanol (686 mg, 2,042 mmol, 84 % de rendimiento).

10

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,00 min, [MH]⁺ = 303,1.

Intermedio 109: (+/-)-1-(3-fluoro-2-metilfenil)etanol



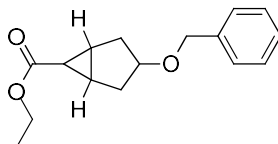
15

Se recogió 1-(3-fluoro-2-metilfenil)etan-1-ona (1000 mg, 6,57 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Alfa Aesar) en THF (10 ml) y etanol (10 ml), se enfrió a 0 °C y se puso en atmósfera de nitrógeno. Se añadió borohidruro sódico (456 mg, 12,05 mmol) y la reacción se dejó en agitación a ta durante 1,5 h. La reacción se inactivó lentamente con HCl 1 M hasta pH 3, antes de la adición de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se volvieron a extraer con solución ac. de bicarbonato sódico, se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para producir un aceite incoloro como el producto en bruto, 1-(3-fluoro-2-metilfenil)etan-1-ol (875 mg, 5,11 mmol, 78 % de rendimiento).

25

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,85 min, No [MH]⁺

Intermedio 110: 3-(benciloxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo, mezcla de diastereómeros



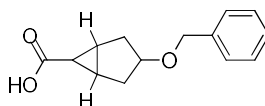
- 5 Se disolvió diazoacetato de etilo (15 ml, 21,69 mmol) en DCM (100 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla de ((ciclopent-3-en-1-iloxi)metil)benceno (3,1 g, 17,79 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Fluorochem) y dímero de acetato de rodio (II) (0,393 g, 0,890 mmol) en DCM (100 ml) a ta durante 4 h, después la mezcla se agitó durante otras 2 h, después se lavó con agua (300 ml) y la capa orgánica se secó y se evaporó al vacío para dar un líquido de color verde claro.
- 10 Este se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-20 %/ciclohexano para dar 3-(benciloxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de (+/-)-etilo (0,91 g, 3,50 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro.

15

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,26 min, [MH]⁺ = 261,3

Intermedio 111: Ácido 3-(benciloxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico, mezcla de diastereómeros

20

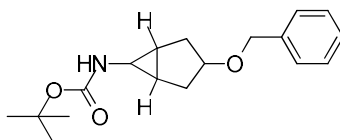


- Se disolvió 3-(benciloxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de (+/-)-etilo (para su preparación véase el Intermedio 110, 0,9 g, 3,46 mmol) en EtOH (20 ml) y se añadió NaOH (5 ml, 10,00 mmol, acuoso 2 M), después la mezcla se agitó a ta durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío hasta aproximadamente la mitad de su volumen original, después se acidificó con HCl (ac.) 2 M a pH 4 y se extrajo con
- 25

EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó y se evaporó al vacío para dar ácido (+/-)-3-(benciloxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (0,74 g, 3,19 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro y una mezcla de diastereómeros.

5 CLEM (2 min pH elevado): Tr = 0,56 min, $[MH]^+ = 233,3$

Intermedio 112: (3-(benciloxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de *tert*-butilo, mezcla de diastereómeros



10

Se disolvieron ácido 3-(benciloxi)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (para su preparación véase el Intermedio 111, 0,74 g, 3,19 mmol), difenil fosforil azida (1,140 g, 4,14 mmol) y Et₃N (0,888 ml, 6,37 mmol) en tolueno (20 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min, después se añadió *tert*-butanol (6 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, después se dejó en reposo a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, después se lavó con agua y NaHCO₃ sat. (ac.) y se evaporó al vacío. La goma resultante se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-30 %:ciclohexano para dar ((1*R*,3*r*,5*S*,6*s*)-3-(benciloxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de *tert*-butilo (0,35 g, 1,154 mmol, 36,2 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro y una mezcla de diastereómeros.

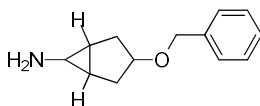
15

20

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,26 min, $[MH]^+ = 304,3$.

Intermedio 113: 3-(benciloxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-amina, HCl, mezcla de diastereómeros

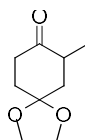
25



Se disolvió (3-(benciloxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de *terc*-butilo (para su preparación véase el Intermedio 112, 350 mg, 1,154 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 5 ml, 20,00 mmol) y mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró para dar 3-(benciloxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-amina, clorhidrato
 5 (253 mg, 0,897 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido y una mezcla de diastereómeros.

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 0,90 min, [MH]⁺ = 204,2.

10 **Intermedio 114: (+/-)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona**



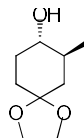
A una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (1,04 g, 6,66 mmol, disponible
 15 de suministradores comerciales tales como Apollo Scientific) en THF (67 ml) en atmósfera de N₂ a -78 °C se le añadió LiHMDS 1 M en THF (7,32 ml, 7,32 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y se añadió gota a gota MeI (0,547 ml, 8,66 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a -78 °C y después se dejó calentar a ta durante una noche. Después se inactivó con solución sat. (ac) de NH₄Cl y se extrajo con
 20 EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío hasta dar un aceite de color pardo. Este aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 32 % de EtOAc:ciclohexano para dar (+/-)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (443 mg, 2,60 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de
 25 un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 3,95 - 4,16 (m, 4 H) 2,58 - 2,88 (m, 2 H) 2,24

- 2,41 (m, 1 H) 2,04 - 2,17 (m, 2 H) 1,90 - 2,01 (m, 1 H) 1,71 (t, $J=13,1$ Hz, 1 H) 0,94 - 1,07 (m, 3 H)

Intermedio 115: (+/-)-(trans)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

5

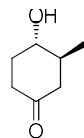


A una solución de 7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (para su preparación véase el Intermedio 114, 438 mg, 2,57 mmol) en THF (10 ml) a -78°C se le añadió una solución de LiAlH_4 2 M en THF (1,67 ml, 3,35 mmol). La mezcla se agitó 1,5 h a -78°C . Después se dejó calentar a 0°C , la mezcla de reacción se interrumpió cuidadosamente con una solución de sal de Rochelle. Se añadió EtOAc y se separaron las capas, la capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar (+/-)-(trans)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (430 mg, 2,397 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 4,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,88 - 3,75 (m, 4H), 2,96 (ddt, J = 4,8, 5,7, 10,1 Hz, 1H), 1,75 - 1,68 (m, 1H), 1,64 - 1,60 (m, 1H), 1,63 - 1,59 (m, 1H), 1,51 - 1,44 (m, 1H), 1,48 - 1,41 (m, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 1H), 1,19 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 3H)

20

Intermedio 116: (+/-)-(trans)-4-hidroxi-3-metilciclohexanona



A una solución de (+/-)-(trans)-7-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (para su preparación véase el Intermedio 115, 425 mg, 2,468 mmol) en acetona (7 ml) se le

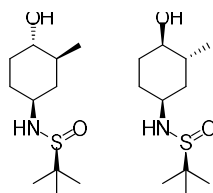
25

añadió H₂SO₄ (18 ml, 9,00 mmol, 0,5 M) y la solución se agitó durante 20 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar (+/-)-(trans)-4-hidroxi-3-metilciclohexan-1-ona (290 mg, 2,265 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 3,93 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H) 3,10 (td, *J*=10,2, 4,4 Hz, 1 H) 1,90 - 2,13 (m, 2 H) 1,73 - 1,86 (m, 1 H) 1,25 - 1,59 (m, 2 H) 1,09 (t, *J*=13,1 Hz, 1 H) 0,97 - 1,03 (m, 3 H). *Protón intercambiable no observado*.

10

Intermedio 117: (S)-N-((1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (S)-N-((1S,3S,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1:1 mezcla diastereomérica)



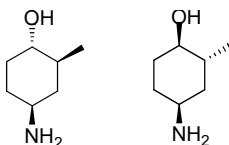
15

Se añadió (+/-)-(trans)-4-hidroxi-3-metilciclohexan-1-ona (para su preparación véase el Intermedio 116, 1,99 g, 15,53 mmol) a una solución de (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,304 g, 18,63 mmol) y tetraetoxititanio (5,43 ml, 25,9 mmol) en THF (30 ml) y la reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 h y después a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a ta y después a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución 1 M de L-selectrida en THF (38.8 ml, 38.8 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a ta con agitación durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar después a 0 °C y se añadió gota a gota MeOH. La mezcla de reacción en bruto se vertió en salmuera. La suspensión resultante se filtró a través de un lecho de Celite y la frita de filtro se lavó con EtOAc. Después, el filtrado se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron

25

al vacío para dar un aceite de color amarillo. Este aceite se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10 a 42 % de (EtOH al 25 % en AcOEt):ciclohexano para dar (S)-N-((1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (S)-N-((1S,3S,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1:1 mezcla diastereomérica) (303,5 mg, 1,301 mmol, 8 % de rendimiento) en forma de una goma amarilla que se usó directamente en la siguiente reacción.

Intermedio 118: (1R,2R,4S)-4-amino-2-metilciclohexanol y (1S,2S,4S)-4-amino-2-metilciclohexanol (1:1 mezcla diastereomérica)



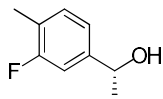
Se añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4,00 mmol) a una solución de compuesto de (S)-N-((1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (S)-N-((1S,3S,4S)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1:1 mezcla diastereomérica, para su preparación véase el Intermedio 117) (300 mg, 1,286 mmol) en DCM (5 ml) y la reacción se agitó durante una noche a ta. Se añadió más HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4,00 mmol) y la reacción se agitó 6 h a ta. Se añadió más HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4,00 mmol) y la reacción se agitó 1 h a ta. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en MeOH y se eluyó a través de una columna SCX de 2 g (preacondicionada con MeOH) se lavó con MeOH y NH₃ 2 M en solución de MeOH. Las fracciones de amoniaco se concentraron al vacío para dar (1R,2R,4S)-4-amino-2-metilciclohexanol y (1S,2S,4S)-4-amino-2-metilciclohexanol (1:1 mezcla diastereomérica) (74,5 mg, 0,577 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de una goma de color pardo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,17 - 4,51 (m, 2 H) 2,91 - 3,03 (m, 2 H) 2,86

(td, $J=10,2, 4,3$ Hz, 2 H) 1,61 - 1,82 (m, 4 H) 1,35 - 1,58 (m, 4 H) 1,09 - 1,28 (m, 4 H) 0,95 - 1,07 (m, 2 H) 0,90 (dd, $J=9,4, 6,7$ Hz, 6 H) 0,61 - 0,84 (m, 2 H)

Intermedio 119: (*R*)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etanol

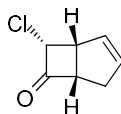
5



Se recogió (+)-DIP-Cl (1,265 g, 3,94 mmol) en THF (20 ml) y se enfrió a -25°C en atmósfera de N_2 . Se añadió 1-(3-fluoro-4-metilfenil)etan-1-ona (0,5 g, 3,29 mmol, disponible de suministradores comerciales tales como Alfa Aesar) en THF (10 ml) y la reacción se dejó en agitación durante una noche mientras se calentaba desde -25°C hasta ta. La reacción se enfrió a -35°C y se añadió más (+)-DIP-Cl (1,265 g, 3,94 mmol) en THF (5 ml). La reacción se mantuvo entre -35 y -25°C mientras se agitaba durante 6 h y después se dejó calentar a ta durante una noche. La reacción se interrumpió con acetaldehído (0,5 ml, 8,85 mmol) y se concentró al vacío. El residuo se recogió en Et_2O (20 ml) y se añadió dietanolamina (1,036 g, 9,86 mmol), este se dejó en agitación durante 2 h. El precipitado de color blanco se retiró por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar un aceite incoloro. Este aceite se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-25 %:ciclohexano para dar (*R*)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etan-1-ol (836 mg, 2,71 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,89 min, no $[\text{MH}]^+$

25 **Intermedio 120: (+/-)-7-clorobiciclo[3.2.0]hept-2-en-6-ona**

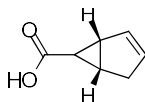


Se añadió zinc (8,42 g, 129 mmol) en porciones pequeñas durante 1 h a una solución de (+/-)-7,7-diclorobiciclo[3.2.0]hept-2-en-6-ona (24 g, 136 mmol, disponible de suministradores comerciales tales como Alfa Aesar) en AcOH (100 ml) a ta. La mezcla se agitó durante 1 h más, después se diluyó con agua y se
 5 extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y solución sat. de bicarbonato sódico y salmuera, después se secó y se evaporó al vacío para dar (+/-)-7-clorobiciclo[3.2.0]hept-2-en-6-ona (20 g, 140 mmol, pureza = 70 %) en forma de un líquido amarillo pálido.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,89 - 5,97 (m, 1 H) 5,70 - 5,79 (m, 1 H) 5,03 - 5,14 (m, 1 H) 3,78 - 3,97 (m, 2 H) 2,66 - 2,80 (m, 1 H) 2,41 - 2,55 (m, 1 H)

Intermedio 121: Ácido (+/-)-biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxílico, mezcla de diastereómeros

15

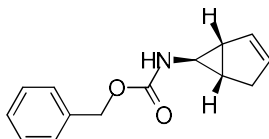


A una mezcla agitada de KOH (2,16 g, 38,5 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) y agua (10 ml) se le añadió (+/-)-7-clorobiciclo[3.2.0]hept-2-en-6-ona (para su preparación véase el Intermedio 120, 1,307 g, 5,50 mmol) gota a gota. El matraz que contenía
 20 el cloro-SM se lavó después en el recipiente de reacción con más 1,4-dioxano (300 µl). La reacción se agitó durante 30 min. La reacción se acidificó con HCl(ac.) 2 M a pH ~2. Los extractos orgánicos se extrajeron con DCM (3 x 40 ml) y las capas orgánicas combinadas se dejaron reposar durante una noche. Después de 16 h, los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se
 25 concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo. Este se volvió a secar al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido ceroso de color pardo - ácido (+/-)-biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxílico (581 mg, 4,68 mmol, 85 % de rendimiento) que era una mezcla de ~40 %-endo / ~60 %-exo

(deseado).

CLEM (2 min Fórmico): (exo) Tr = 0,65 min, no m/z; (endo) Tr = 0,54 min, no m/z

5 **Intermedio 122: ((*cis*)-biciclo[3.1.0]hex-2-en-6-il)carbamato de (+/-)-bencilo**



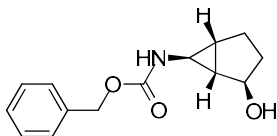
Se añadió DPPA (26,0 ml, 121 mmol) a una solución de ácido (+/-)-biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxílico, mezcla de diastereómeros (para su preparación véase el

10 Intermedio 121, 10 g, 81 mmol) y Et₃N (22,46 ml, 161 mmol) en tolueno (10 ml) a ta y la mezcla se agitó durante 30 min, después se añadió alcohol bencílico (16,75 ml, 161 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución (ac.) sat. de bicarbonato sódico, después se secó y se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo. Este aceite se

15 purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-50 %:ciclohexano para dar ((*cis*)-biciclo[3.1.0]hex-2-en-6-il)carbamato de (+/-)-bencilo (3,7 g, 16,14 mmol, 20,03 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro.

20 CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,08 min, [MH]⁺ = 230,3

Intermedio 123: ((*cis*)-2-hidroxibiciclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de (+/-)-bencilo



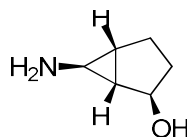
25

Se añadió complejo de borano y sulfuro de metilo (2,299 ml, 24,21 mmol) a una

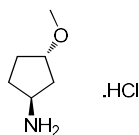
solución de ((*cis*)-biciclo[3.1.0]hex-2-en-6-il)carbamato de (+/-)-bencilo (para su preparación véase el Intermedio 122, 3,7 g, 16,14 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h, después se dejó calentar a ta durante 30 min. Se añadió agua (2 ml) seguida de solución acuosa de NaOH 2 M (16,14 ml, 32,3 mmol).

- 5 La mezcla se enfrió en un baño de hielo, después se añadió H₂O₂ (30 %, 3,30 ml, 32,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h más. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, después se separó la capa orgánica y la acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de tiosulfato de sodio al 5 % (ac.), después se
- 10 secaron y se evaporaron al vacío para dar una goma. Esta goma se trituró con éter y el sólido incoloro resultante se recogió por filtración. El filtrado se evaporó al vacío para dar una goma incolora que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-50 %:ciclohexano. Las fracciones de ejecución tardía dieron una goma incolora (0,53 g), que se solidificó parcialmente
- 15 después de un periodo de reposo. Este material se disolvió en EtOAc y se dejó en reposo durante una noche, dando un sólido incoloro, que se recogió por filtración. El filtrado se evaporó al vacío para dar una goma incolora. Esta goma se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-50 %:ciclohexano para dar ((*cis*)-2-hidroxibiciclo[3.1.0]hexan-6-
- 20 il)carbamato de (+/-) bencilo (180 mg, 0,728 mmol, 5 % de rendimiento) en forma de una goma incolora.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,19 - 7,44 (m, 6 H) 4,96 - 5,04 (m, 2 H) 4,53 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H) 4,07 (t, *J*=4,6 Hz, 1 H) 2,09 (s a, 1 H) 1,83 (m, *J*=1,0, 1,0 Hz, 1 H) 1,62 (dd, *J*=12,1, 8,4 Hz, 1 H) 1,32 - 1,40 (m, 3 H) 1,09 - 1,23 (m, 1 H)

Intermedio 124: (+/-)-(cis)-6-aminobiciclo[3.1.0]hexan-2-ol

Se disolvió ((*cis*)-2-hidroxibiciclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de (+/-)-bencilo (para
 5 su preparación, véase el Intermedio 123, 180 mg, 0,728 mmol) en EtOH (10 ml) y
 se añadió Pd al 10 %/C (35 mg, 0,329 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó
 a presión atmosférica durante 6,5 h. El catalizador se retiró por filtración y la mezcla
 de reacción se concentró para dar (+/-)-(cis)-6-aminobiciclo[3.1.0]hexan-2-ol (82
 mg, 0,728 mmol, pureza = 80 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido que
 10 se usó en bruto directamente en la siguiente etapa.

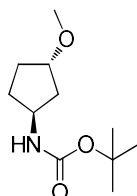
Intermedio 125: clorhidrato de (+/-)-(trans)-3-metoxiciclopentanamina

15 Se recogió ((*trans*)-3-metoxiciclopentil)carbamato de (+/-)-*tert*-butilo (para su
 preparación véase el Intermedio 126, 280 mg, 1,040 mmol) en una solución de
 ácido clorhídrico 4 M en dioxano (2,5 ml, 10,00 mmol) y se agitó durante 2 h. La
 mezcla de reacción se concentró al vacío para dar clorhidrato de (+/-)-(trans)-3-
 metoxiciclopentan-1-amina (167 mg, 0,991 mmol, 95 % de rendimiento).

20

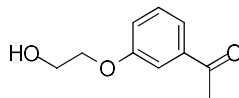
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,05 (s a, 3 H) 3,85 – 3,89 (m, 1 H) 3,50 –
 3,57 (m, 1 H) 3,17 (s, 3 H) 1,89 – 2,04 (m, 3 H) 1,70 – 1,77 (m, 1 H) 1,55 – 1,65 (m,
 2 H).

25

Intermedio 126: ((*trans*)-3-metoxiciclopentil)carbamato de (+/-)-*terc*-butilo

Se colocaron tamices moleculares de 3 Å triturados al vacío en un matraz de fondo
 5 redondo de 250 ml y se calentó con una pistola de calor. El matraz se dejó enfriar
 y se añadió ((*trans*)-3-hidroxiciclopentil)carbamato de (+/-)-*terc*-butilo (370 mg,
 1,838 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Fluorochem) en
 diclorometano anhidro (13 ml). Se añadió *N*1,*N*1,*N*8,*N*8-tetrametilnaftaleno-1,8-
 diamina (1,357 g, 6,33 mmol) y la reacción se enfrió a 0 °C y se colocó en atmósfera
 10 de nitrógeno. Se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (680 mg, 4,60 mmol) y
 la reacción se dejó calentar a *ta* y se agitó rápidamente durante 20 h. La reacción
 se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se
 extrajo con diclorometano (2 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se
 lavaron con solución acuosa de HCl 0,5 M (15 ml), solución saturada de bicarbonato
 15 sódico (20 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita
 hidrófoba y se concentró al vacío para producir un aceite de color amarillo. El
 producto en bruto se disolvió de nuevo en diclorometano y se aplicó directamente
 a la parte superior de un cartucho de sílice SNAP de 25 g y se purificó por
 cromatografía en columna ultrarrápida SP4 eluyendo con un gradiente de acetato
 20 de etilo al 0- 100 % en ciclohexano. Las fracciones relevantes se combinaron y se
 concentraron al vacío para dar ((*trans*)-3-metoxiciclopentil)carbamato de (+/-)-*terc*-
 butilo (280 mg, 1,040 mmol, 57 % de rendimiento).

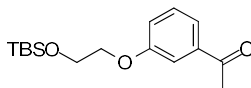
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,80 (d a, 1 H) 3,84 (c, 1 H) 3,75 – 3,80 (m, 1
 25 H) 3,14 (s, 3 H) 1,80 – 1,90 (m, 3 H) 1,46 – 1,56 (m, 2 H) 1,38 (s, 9 H) 1,29 – 1,36
 (m, 1 H).

Intermedio 127: 1-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)etanona

3-hidroxiacetofenona (5,0 g, 36,7 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Sigma Aldrich), carbonato de etileno (4,85 g, 55,1 mmol) y carbonato potásico (5,08 g, 36,7 mmol) se mezclaron en DMF (50 ml) y se calentaron a 120 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno, después la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite de color amarillo claro. Este se disolvió en DCM y se cargó en una columna SNAP Ultra 100 g y se eluyó con EtOAc al 0-100 %/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron al vacío para dar 1-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)etan-1-ona (5,5 g, 30,5 mmol, 83 % de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa.

15

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 0,67 min, [M-H]⁻ = 179,1.

Intermedio 128: 1-(3-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)etanona

20

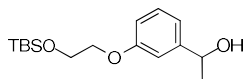
Se añadió TBDMS-Cl (4,97 g, 33,0 mmol) a una mezcla de 1-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)etan-1-ona (para su preparación véase el Intermedio 127, 5,4 g, 30,0 mmol) e imidazol (2,45 g, 36,0 mmol) en DCM (50 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h, después se mantuvo en reposo durante el fin de semana. La suspensión resultante se lavó con agua (2 x 100 ml) y la capa orgánica se secó y se evaporó al vacío para dar un aceite incoloro. Este se cargó sobre una columna de sílice SNAP ultra de 100 g y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 0-30 %/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto se

25

evaporaron al vacío para dar 1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)etan-1-ona (6,6 g, 22,41 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de líquido incoloro que se usó directamente en la siguiente etapa.

- 5 CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,46 min, [MH]⁺ = 295,3.

Intermedio 129: (+/-)-1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)etanol



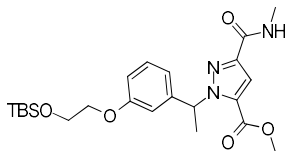
- 10 Se añadió borohidruro sódico (1,27 g, 33,6 mmol) a una solución de 1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)etan-1-ona (para su preparación véase el Intermedio 128, 6,6 g, 22,41 mmol) en etanol (50 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h, después se inactivó con adición muy cuidadosa de solución de cloruro de amonio (50 ml, inicialmente lentamente y gota a gota - ¡efervescencia vigorosa!). La mezcla
- 15 resultante se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron y evaporaron al vacío para dar 1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)etan-1-ol (5,61 g, 18,92 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro que se usó directamente en la siguiente etapa.

20

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 1,41 min, [MH]⁺ = 296,3.

Intermedio 130: 1-(1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-5-carboxilato de (+/-)-metilo

25



Se añadió gota a gota DIAD (1,38 ml, 7,10 mmol) en DCM (10 ml) durante 5 min a

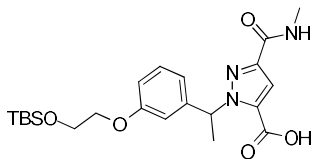
una solución de 3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (para su preparación véase el Intermedio 1, 1 g, 5,46 mmol), 1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)etan-1-ol (para su preparación véase el Intermedio 129, 1,942 g, 6,55 mmol) y trifenilfosfina (1,862 g, 7,10 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante una noche, dejándola enfriar a ta. La solución se lavó con agua (20 ml), se secó y se evaporó al vacío para dar una goma de color amarillo claro. Esta se disolvió en DCM y se cargó en la parte superior de una columna de sílice SNAP ultra de 100 g, se eluyó después con EtOAc al 0-60 %/ciclohexano y las fracciones que contenían producto se evaporaron al vacío para dar 1-(1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de (+/-)-metilo (2,61 g, 5,65 mmol, 104 % de rendimiento) en forma de una goma de color amarillo claro, que era una mezcla de diastereómeros de ~4:1 (con producto alternativo de alquilación de pirazol como componente secundario).

15

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,43 min, [MH]⁺ = 462,3.

Intermedio 131: Ácido (+/-)-1-(1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

20



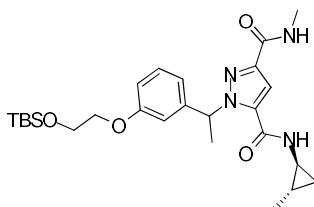
Se disolvió 1-(1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de (+/-)-metilo (para su preparación véase el Intermedio 130, 2,6 g, 5,63 mmol) en metanol (30 ml) y se añadió NaOH (10 ml, 20,00 mmol, 2 M en agua), después la mezcla se agitó a ta durante 2 h. Después, el disolvente se evaporó al vacío. El sólido resultante se disolvió en agua (30 ml) y se lavó con éter (2 x 30 ml), después la capa acuosa se acidificó con HCl (ac.) 2 M (11 ml) y la

25

mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron al vacío para dar ácido (+/-)-1-(1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (2,22 g, 4,96 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de una goma incolora, en forma de regioisómeros con una proporción de aproximadamente 4:1 (con producto alternativo de alquilación de pirazol como componente secundario de la etapa anterior), que parecían ser inseparables en esta etapa.

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 0,99 min, [MH]⁺ = 448,4.

Intermedio 132: 1-(1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)etil)-*N*³-metil-*N*⁵-((1*S*,2*S*)-2-metilciclopropil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida, mezcla de diastereómeros



Ácido (+/-)-1-(1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (para su preparación véase el Intermedio 131, 2 g, 4,47 mmol), (1*S*,2*S*)-2-metilciclopropan-1-amina, clorhidrato (0,625 g, 5,81 mmol), HATU (2,209 g, 5.81 mmol) y Et₃N (1,868 ml, 13,40 mmol) se disolvieron en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h, después se dejó reposar durante el fin de semana a ta. La mezcla resultante se agitó con agua (50 ml) durante 1 h, después la capa orgánica se separó, se secó y se evaporó al vacío para dar una goma de color amarillo claro. Esta se disolvió en DCM y se cargó en la parte superior de una columna de sílice SNAP ultra de 100 g y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 0-100 %/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron al vacío para dar 1-(1-(3-(2-((*tert*-

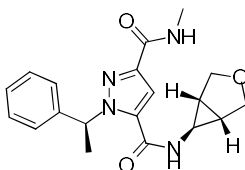
butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)etil)-*N*³-metil-*N*⁵-((1*S*,2*S*)-2-metilciclopropil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (1,10 g, 2,197 mmol, 49 % de rendimiento, mezcla de diastereómeros) en forma de un sólido incoloro.

- 5 CLEM (2 min Fórmico): Tr = 1,44 min, [MH]⁺ = 501,4.

Ejemplos:

Ejemplo 1: *N*⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida

10



A una solución de ácido (*S*)-3-(metilcarbamoil)-1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (98 mg, 0,359 mmol) en DMF (0,8 ml) se le añadió HATU (205 mg, 0,538 mmol) seguido de (1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina, clorhidrato (107 mg, 0,789 mmol) y DIPEA (0,313 ml, 1,793 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta al aire durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por MDAP (Fórmico). Las fracciones que contenían el producto deseado se repartieron entre solución de NaHCO₃ sat. y DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron

15

20 (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar *N*⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (25 mg, 0,063 mmol, 18 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 7,20 - 7,32 (m, 5 H) 7,09 (s, 1 H) 6,59 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H) 3,99 (dd, *J*=8,3, 2,7 Hz, 2 H) 3,72 (dt, *J*=8,2, 3,5 Hz, 2 H) 2,93 (s, 3 H) 2,53 (t, *J*=2,4 Hz, 1 H) 1,92 (d, *J*=7,1 Hz, 3 H) 1,85 - 1,90 (m, 1 H) 1,77 - 1,82 (m, 1 H).

2 protones intercambiables no observados.

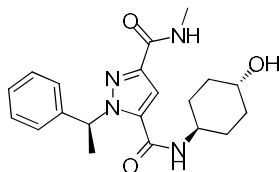
CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,85 min, [MH]⁺ = 355,3.

- 5 El producto en bruto resultante después de la primera inyección de MDAP también se purificó por MDAP (Fórmico) con fracciones que contenían los productos deseados divididas entre solución sat. de NaHCO₃ y DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar un
- 10 segundo lote de N⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (30 mg, 0,076 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,85 min, [MH]⁺ = 355,3.

15

Ejemplo 2: N⁵-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-N³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida



- 20 A una solución de ácido (*S*)-3-(metilcarbamoyl)-1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (451 mg, 1,650 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (941 mg, 2,475 mmol) seguido de (1*r*,4*r*)-4-aminociclohexanol (*trans*) (380 mg, 3,30 mmol) y DIPEA (1,441 ml, 8,25 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta al aire durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el DMF y dividirlo
- 25 entre acetato de etilo y solución ac. saturada de LiCl. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (frita hidrófoba) y se concentró para dar ~1,5 g de producto en bruto en forma de un aceite de color naranja (que contenía DMF). Este

se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (cartucho Biotage SNAP de 25 g, eluyendo con acetato de etilo al 20-100 %/ciclohexano, seguido de 100 % de acetato de etilo a etanol al 12 %/acetato de etilo) para dar 447 mg de un aceite incoloro. Este se purificó adicionalmente por MDAP (Fórmico). Las fracciones que contenían el

5 producto deseado se repartieron entre solución sat. de NaHCO₃ y DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar

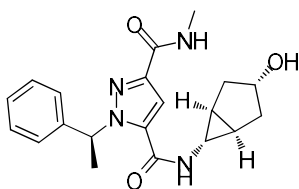
10 *N*⁵-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-*N*³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (163 mg, 0,396 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 - 1,25 (m, 2 H) 1,25 - 1,36 (m, 2 H) 1,67 -1,80 (m, 2 H) 1,78 - 1,86 (m, 2 H) 1,83 (d, *J*=6,0 Hz, 3 H) 2,77 (d, *J*=4,8 Hz, 3 H) 3,31 - 3,39 (m, 1 H) 3,57 - 3,66 (m, 1 H) 4,52 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H) 6,67 (c, *J*=7,0 Hz, 1 H) 7,22 - 7,25 (m, 1 H) 7,23 - 7,24 (m, 1 H) 7,24 - 7,27 (m, 2 H) 7,28 - 7,31 (m, 2 H) 8,11 (c, *J*=4,5 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H)

15

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,82 min, [MH]⁺ = 371,3.

20 **Ejemplo 3: *N*⁵-((1*R*,3*R*,5*S*,6*r*)-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida**



Se disolvió (3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de *terc*-butilo (37 mg, 0,173 mmol) en DCM (10 ml) y se añadió TFA (1 ml), después la mezcla se agitó durante 2 h a ta. El disolvente se evaporó al vacío para dar una goma de color amarillo claro. El residuo en bruto se disolvió en DCM (5 ml), después se añadieron

25

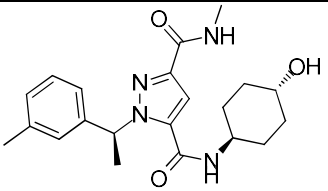
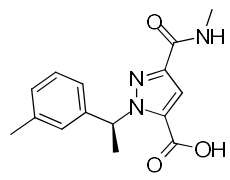
HATU (86 mg, 0,226 mmol), Et₃N (0,048 ml, 0,347 mmol) y ácido (S)-3-(metilcarbamoil)-1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (47,4 mg, 0,173 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a ta. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por MDAP (pH elevado) para dar *N*⁵-((1*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-
 5 hidroxibiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (3 mg, 8,14 μmol, 5 % de rendimiento).

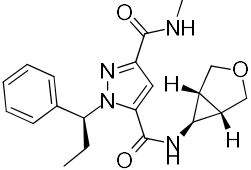
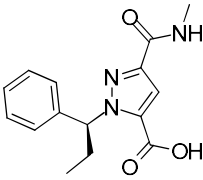
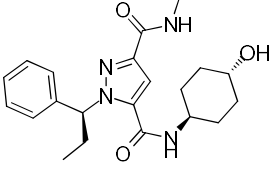
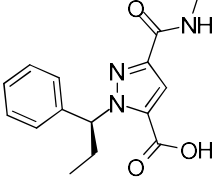
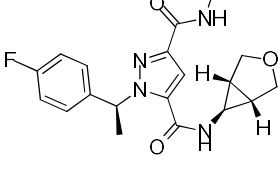
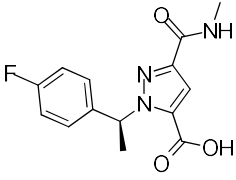
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 - 1,40 (m, 2 H) 1,58 (ddt, *J*=12,4, 8,3, 4,4, 4,4 Hz, 2 H) 1,82 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H) 2,01 (dt, *J*=12,6, 7,1 Hz, 2 H) 2,42 (dt,
 10 *J*=3,9, 2,0 Hz, 1 H) 2,75 (d, *J*=4,6 Hz, 3 H) 3,80 (t a, *J*=7,0 Hz, 1 H) 4,59 (d a, *J*=3,3 Hz, 1 H) 6,68 (c, *J*=7,0 Hz, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 7,21 - 7,26 (m, 1 H) 7,23 - 7,26 (m, 2 H) 7,27 - 7,33 (m, 2 H) 8,13 (c, *J*=4,6 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J*=4,0 Hz, 1 H)

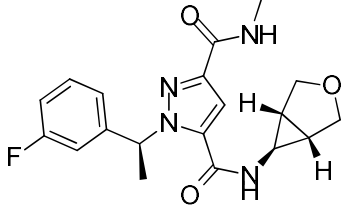
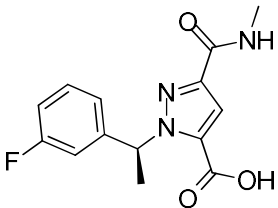
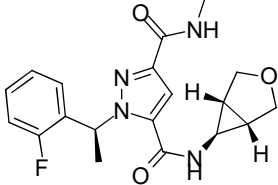
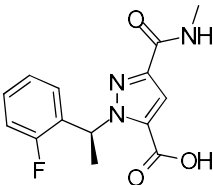
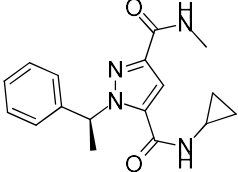
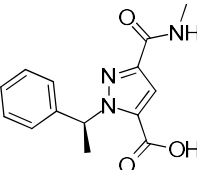
CLEM (2 min pH elevado): Tr = 0,79 min, [MH]⁺ = 369,4.

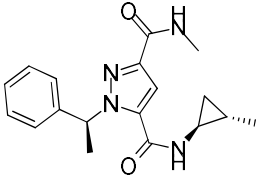
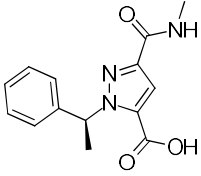
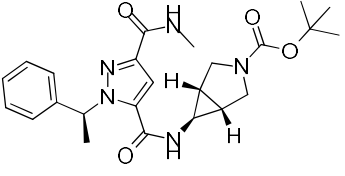
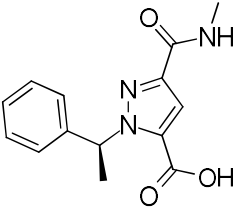
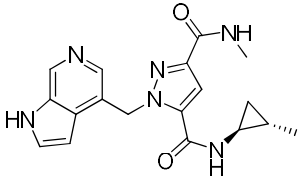
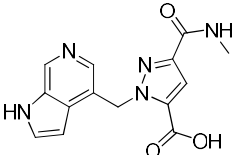
15

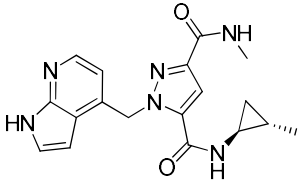
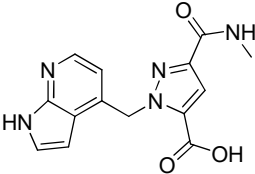
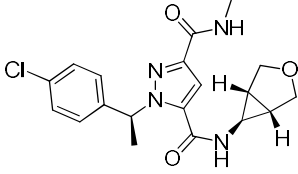
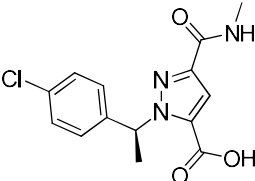
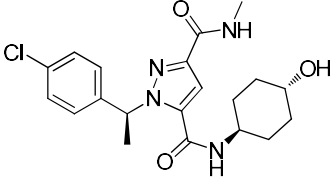
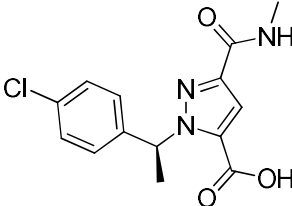
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a la del Ejemplo 3:

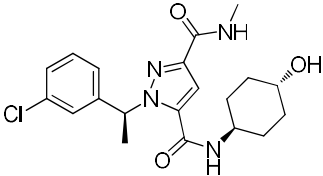
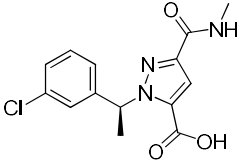
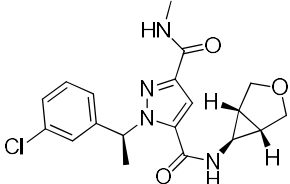
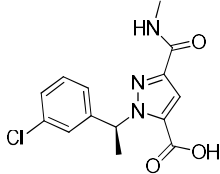
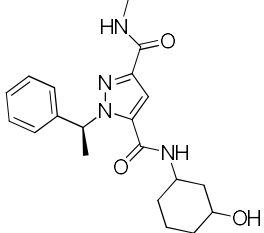
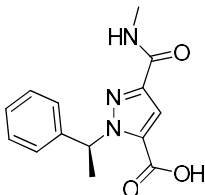
Ejemplo		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t _{RET} , MH ⁺)
4	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-hidroxiciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-(<i>m</i>-tolil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 50	Fórmico, 0,88 min, 385,4

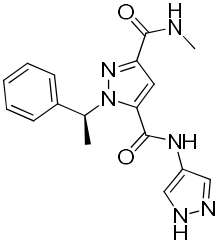
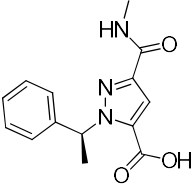
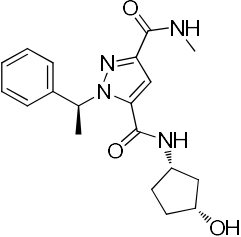
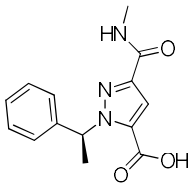
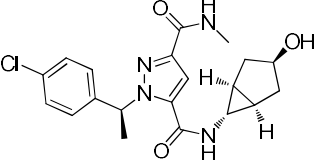
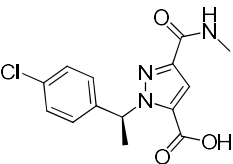
Ejemplo		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
5	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-fenilpropil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 51	Fórmico, 0,94 min, 369,3
6	 <i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>S</i>)-4-hidroxiciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-fenilpropil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 51	Fórmico, 0,89 min, 385,3
7	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((<i>S</i>)-1-(4-fluorofenil)etil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 52	Fórmico, 0,87 min, 373,2

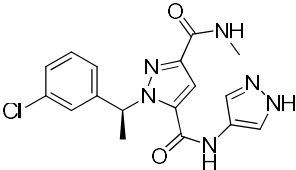
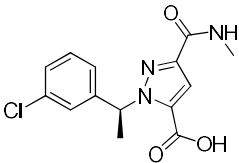
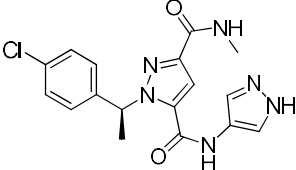
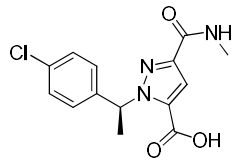
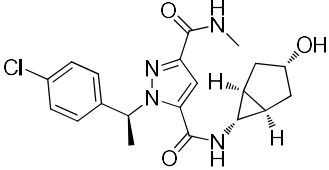
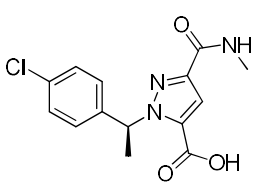
Ejemplo		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
8	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((<i>S</i>)-1-(3-fluorofenil)etil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 53	Fórmico, 0,87 min, 373,5
9	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((<i>S</i>)-1-(2-fluorofenil)etil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 54	Fórmico, 0,86 min, 373,6
10	 (<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-ciclopropil-<i>N</i>³-metil-1-(1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 5	pH elevado, 0,91 min, 313,3

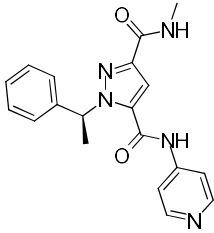
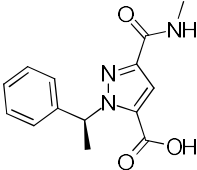
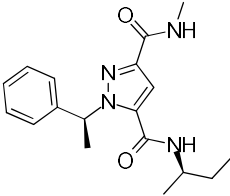
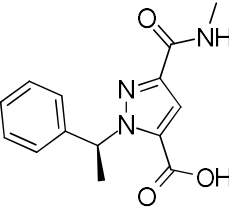
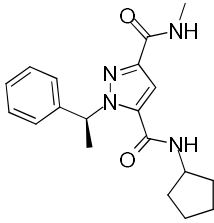
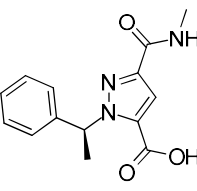
Ejemplo		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
11	 <i>N</i>³-metil-<i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-metilciclopropil)-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 5	Fórmico, 0,98 min, 327,3
12	 6-(3-(metilcarbamoil)-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>s</i>)-terc-butilo	 Intermedio 5	Fórmico, 1,11 min, 454
13	 1-((1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>c</i>]piridin-4-il)metil)-<i>N</i>³-metil-<i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-metilciclopropil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 83	pH elevado, 0,70 min, 353,5

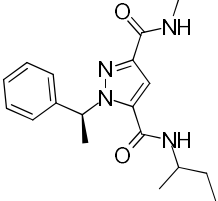
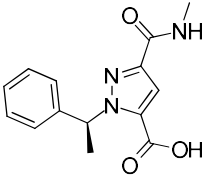
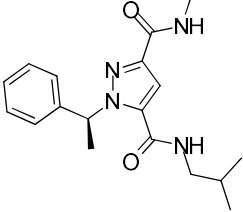
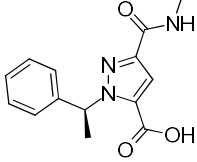
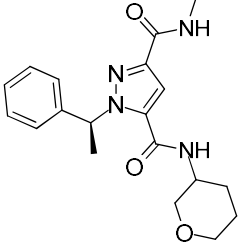
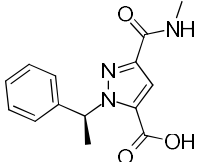
Ejemplo		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
14	 1-((1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-4-il)metil)-<i>N</i>³-metil-<i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-metilciclopropil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 60	Fórmico, 0,60 min, 353,2
15	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((<i>S</i>)-1-(4-clorofenil)etil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 61	Fórmico, 0,97 min, 389,3
16	 1-((<i>S</i>)-1-(4-clorofenil)etil)-<i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>S</i>)-4-hidroxiciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 61	Fórmico, 0,92 min, 405,4

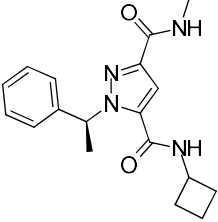
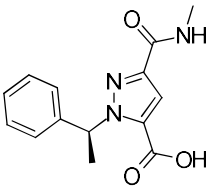
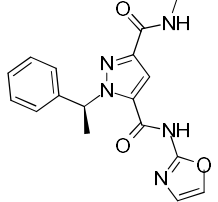
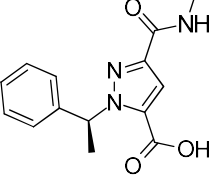
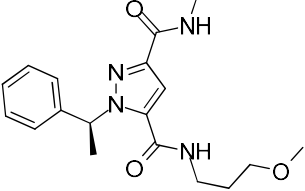
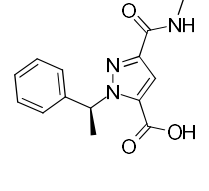
Ejemplo		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
17	 1-((S)-1-(3-clorofenil)etil)-<i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>S</i>)-4-hidroxiciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 62	Fórmico, 0,89 min, 405,1
18	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((<i>S</i>)-1-(3-clorofenil)etil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 62	Fórmico, 0,94 min, 389,1
19	 <i>N</i>⁵-(3-hidroxiciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida, mezcla de diastereómeros	 Intermedio 5	Fórmico, 0,87 min, 371,1

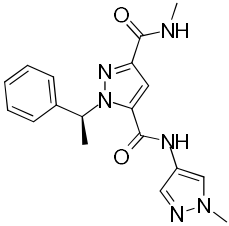
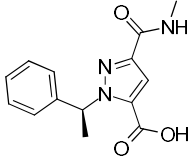
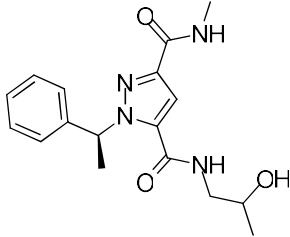
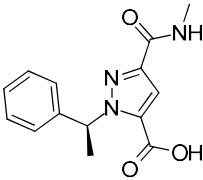
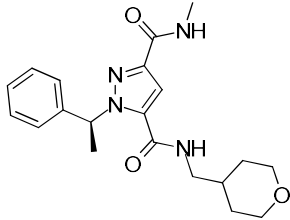
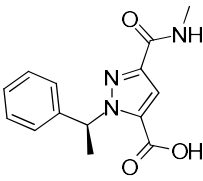
Ejemplo		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
20	 (S)-<i>N</i>³-metil-1-(1-feniletil)-<i>N</i>⁵- (1<i>H</i>-pirazol-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-3,5- dicarboxamida	 Intermedio 5	Fórmico, 0,83 min, 339,0
21	 <i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3- hidroxiciclopentil)-<i>N</i>³-metil-1- ((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5- dicarboxamida	 Intermedio 5	Fórmico, 0,86 min, 357,1
22	 1-((<i>S</i>)-1-(4-clorofenil)etil)-<i>N</i>⁵- ((1<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3- hidroxibiciclo[3.1.0]hexan-6- il)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5- dicarboxamida	 Intermedio 61	pH elevado, 0,93 min, 403,6

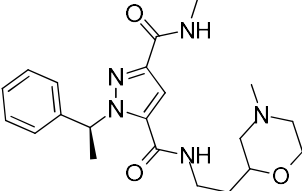
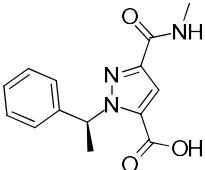
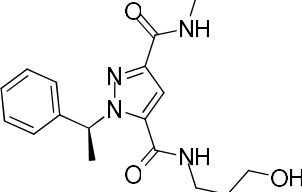
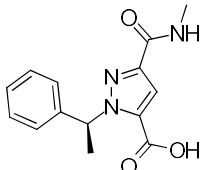
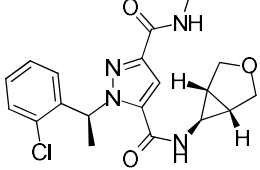
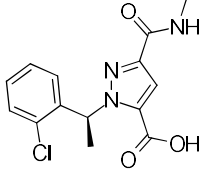
Ejemplo		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t _{RET} , MH ⁺)
23	 (S)-1-(1-(3-clorofenil)etil)-N³-metil-N⁵-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 62	Fórmico, 0,90 min, 373,5
24	 (S)-1-(1-(4-clorofenil)etil)-N³-metil-N⁵-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 61	Fórmico, 0,91 min, 373,5
25	 1-((S)-1-(4-clorofenil)etil)-N⁵-(((1R,3R,5S,6r)-3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 61	pH elevado, 0,90 min, 403,6

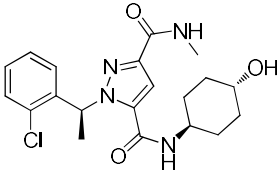
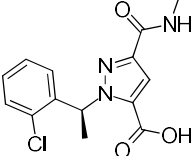
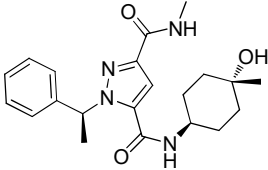
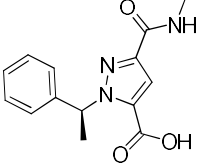
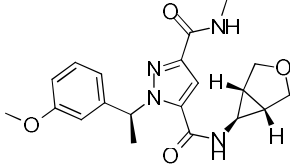
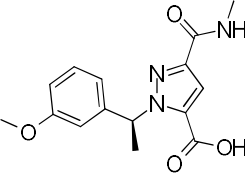
Ejemplo		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
26	 (S)-N³-metil-1-(1-feniletil)-N⁵- (piridin-4-il)-1H-pirazol-3,5- dicarboxamida	 Intermedio 5	Fórmico, 0,61 min, 350,1
27	 N⁵-((R)-sec-butil)-N³-metil-1- ((S)-1-feniletil)-1H-pirazol-3,5- dicarboxamida	 Intermedio 5	Fórmico, 1,04 min, 329,1
28	 (S)-N⁵-ciclopentil-N³-metil-1- (1-feniletil)-1H-pirazol-3,5- dicarboxamida	 Intermedio 5	Fórmico, 1,07 min, 341,1

Ejemplo		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
29	 <i>N</i>⁵-(sec-butil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida, mezcla de diastereómeros	 Intermedio 5	Fórmico, 1,04 min, 329,2
30	 (<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-isobutil-<i>N</i>³-metil-1-(1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 5	Fórmico, 1,06 min, 329,1
31	 <i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-<i>N</i>⁵-(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-3-il)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida, mezcla de diastereómeros	 Intermedio 5	Fórmico, 0,91 min, 357,1

Ejemplo		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH ⁺)
32	 (S)-N⁵-ciclobutil-N³-metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 5	Fórmico, 1,02 min, 327,1
33	 (S)-N³-metil-N⁵-(oxazol-2-il)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 5	Fórmico, 0,85 min, 340,1
34	 (S)-N⁵-(3-metoxipropil)-N³-metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 5	Fórmico, 0,90 min, 345,1

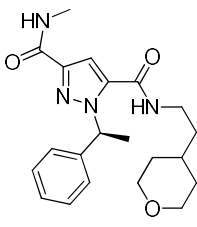
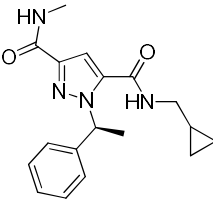
Ejemplo		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
35	 (S)-N³-metil-N⁵-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 5	Fórmico, 0,89 min, 353,1
36	 N⁵-(2-hidroxipropil)-N³-metil-1-((S)-1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida, mezcla de diastereómeros	 Intermedio 5	Fórmico, 0,80 min, 331,1
37	 (S)-N³-metil-1-(1-feniletil)-N⁵-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 5	Fórmico, 0,90 min, 371,1

Ejemplo		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
38	 <i>N</i>³-metil-<i>N</i>⁵-(2-(4-metilmorfolin-2-il)etil)-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida, mezcla de diastereómeros	 Intermedio 5	Fórmico, 0,55 min, 400,2
39	 (<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-(3-hidroxipropil)-<i>N</i>³-metil-1-(1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 5	Fórmico, 0,77 min, 331,1
40	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((<i>S</i>)-1-(2-clorofenil)etil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 63	Fórmico, 0,90 min, 389,5

Ejemplo		Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
41	 1-((S)-1-(2-clorofenil)etil)-N^5-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-N^3-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 63	Fórmico, 0,87 min, 449,4
42	 N^5-((1r,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-N^3-metil-1-((S)-1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 5	Fórmico, 0,82 min, 385,2
43	 N^5-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((S)-1-(3-metoxifenil)etil)-N^3-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 64	Fórmico, 0,86 min, 385,3

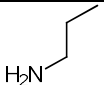
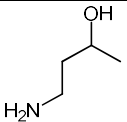
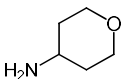
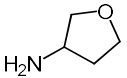
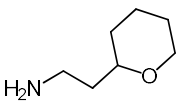
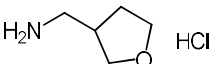
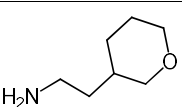
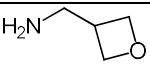
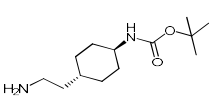
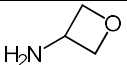
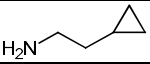
Se prepararon los Ejemplos 44-49 mediante una matriz con el siguiente procedimiento:-

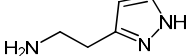
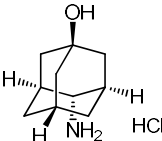
A un vial de 20 ml vial se le pesó ácido (S)-3-(metilcarbamoil)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-5-carboxílico (0,027 g, 0,1 mmol) x 14 = 383 mg y HATU (0,042 g, 0,110 mmol) x 14 = 586 mg. A este vial se le añadió DMF (0,5 ml) x 14 = 7 ml y DIPEA (0,050 ml, 0,286 mmol) x 14 = 700 µl. La mezcla se agitó durante 5 min y después se dividió en alícuotas en viales (550 µl) que contenía cada uno la amina prepesada apropiada (0,120 mmol). (NOTA: se añadió más DIPEA (0,050 ml, 0,286 mmol) a aminas que eran sales de HCl). La mezcla se dejó reaccionar durante 66 h. Se añadieron T3P (100 µl, 50 % en peso en EtOAc) y DIPEA (0,050 ml, 0,286 mmol) y después de 5 min se añadió más amina (0,120 mmol). Las mezclas se hicieron reaccionar durante otras 24 h. Las reacciones se purificaron por MDAP (pH elevado) y se concentraron para dar:-

N.º Ej.	Nombre	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	[MH] +	Tr (min) Fórmico
44	(S)-N ³ -metil-1-(1-feniletil)-N ⁵ -(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		6,8	16	385	0,96
45	(S)-N ⁵ -(ciclopropilmetil)-N ³ -metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		6,6	18	327	1,01

N.º Ej.	Nombre	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	[MH] +	Tr (min) Fórmico
46	(S)-N ⁵ -isopropil-N ³ -metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		21	61	315	0,97
47	(S)-N ⁵ -(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-N ³ -metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		13	29	397	0,87
48	N ⁵ -((1s,4R)-4-hidroxiciclohexil)-N ³ -metil-1-((S)-1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		8	19	371	0,87
49	N ⁵ -((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-N ³ -metil-1-((S)-1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		19	44	385	0,94

Los Ejemplos 50-64 se prepararon como parte de una matriz de amida usando las siguientes aminas comerciales,

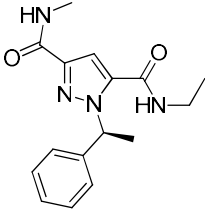
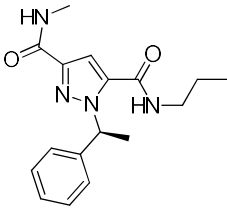
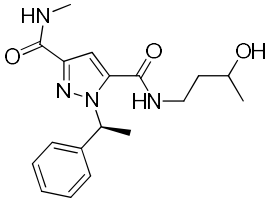
Nombre del reactivo	Estructura	MW	Masa de reactivo (g)	mmol
Etanamina		45	0,005	0,120
Propan-1-amina		59	0,007	0,120
(+/-)-4-Aminobutan-2-ol		89	0,011	0,120
Tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-amina		101	0,012	0,120
(+/-)-Tetrahidrofuran-3-amina		87	0,010	0,120
(+/-)-2-(Tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)etanamina		129	0,016	0,120
Clorhidrato de (+/-)-(Tetrahidrofuran-3-il)metanamina		137	0,017	0,120
(+/-)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-il)etanamina		129	0,016	0,120
Oxetan-3-ilmetanamina		87	0,010	0,120
3-fluorociclobutanamina, mezcla de diastereómeros		89	0,011	0,120
((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2-aminoetil)ciclohexil)carbamato de <i>terc</i> -butilo		242	0,029	0,120
Oxetan-3-amina		73	0,009	0,120
2-ciclopropiletanamina		85	0,010	0,120

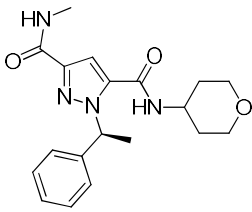
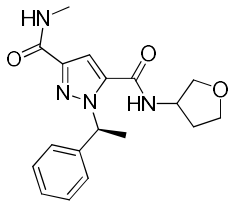
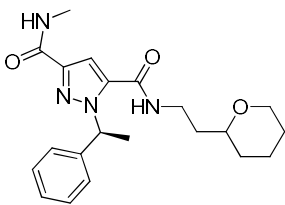
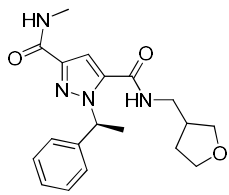
Nombre del reactivo	Estructura	MW	Masa de reactivo (g)	mmol
2-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)etanamina		111	0,013	0,120
Clorhidrato de (1 <i>s</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>r</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>s</i>)-4-aminoadamantan-1-ol		203	0,024	0,120

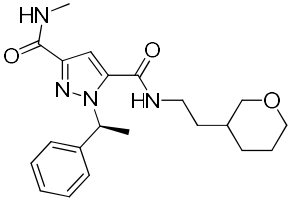
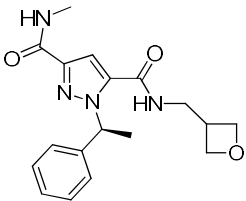
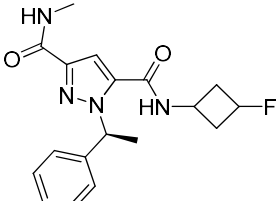
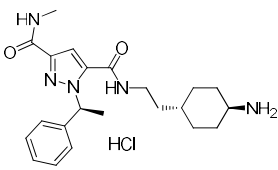
- Procedimiento: Se disolvió una solución madre de ácido (S)-3-(metilcarbamoil)-1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (0,027 g, 0,100 mmol)*18 = 492 mg y HATU (0,038 g, 0,100 mmol)*18 = 684 mg en DMF (0,5 ml)*18 = 9,0 ml. A esta solución
- 5 madre se le añadió DIPEA (0,052 ml, 0,300 mmol) x 18. Se taparon los viales y se agitaron a ta para permitir su total disolución. Después de 2 min se añadió una alícuota (0,5 ml) de la anterior solución madre de un conjunto de aminas*18 prepesadas (0,120 mmol, para las cantidades véase la tabla) de viales de matriz de plástico de 1 ml. Cada vial se tapó y se agitó para ayudar a la disolución y se dejó
- 10 en reposo una noche durante 18 h. a ta. Se añadieron T₃P (EtOAc al 50 % en peso) 120 µl y DIPEA (0,052 ml, 0,300 mmol) a cada mezcla de reacción y se dejaron durante >48 h a ta. Las reacciones se purificaron por MDAP (pH elevado) para dar los compuestos finales (para las cantidades véase la tabla)
- 15 La desprotección Boc de la reacción intermedia, correspondiente al acoplamiento de ((1*r*,4*r*)-4-(2-aminoetil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo se realizó en DCM (0,5 ml) usando HCl 3 M en CPME (0,5 ml). Se usó un vial de microondas de vidrio como recipiente de reacción. La reacción se dejó en agitación durante la noche durante 22 h a 35 °C. Se añadieron más DCM (0,5 ml) y HCl 3 M en CPME (0,5 ml) a la
- 20 mezcla de reacción y se dejó en agitación durante la noche durante 18 h a 35 °C. Después, el disolvente se eliminó a sequedad en una corriente de nitrógeno para

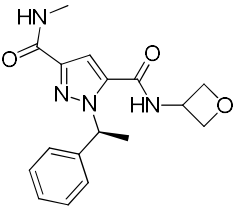
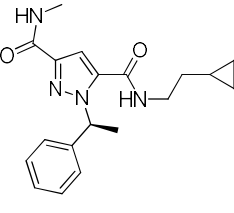
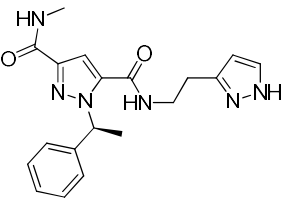
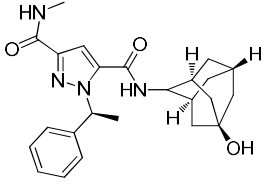
proporcionar la sal de HCl de la amina libre. Se añadieron DCM (0,5 ml) y HCl 3 M en CPME (0,5 ml) al material sólido. La solución se dejó en reposo a ta durante el fin de semana. El disolvente se eliminó a sequedad para proporcionar la sal de HCl de la amina libre (ejemplo 60) como se muestra en la tabla siguiente.

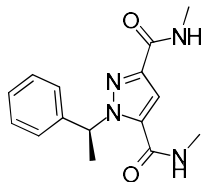
5

N.º Ej.	Nombre	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	[MH] +	Tr (min) Fórmico
50	(S)-N ⁵ -etil-N ³ -metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		18	54	301	0,90
51	(S)-N ³ -metil-1-(1-feniletil)-N ⁵ -propil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		14	40	315	0,98
52	N ⁵ -(3-hidroxibutil)-N ³ -metil-1-((S)-1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		19	49	345	0,82

N.º Ej.	Nombre	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	[MH] +	Tr (min) Fórmico
53	(S)-N ³ -metil-1-(1-feniletil)-N ⁵ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		12	31	357	0,89
54	N ³ -metil-1-((S)-1-feniletil)-N ⁵ -(tetrahidrofuran o-3-il)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		18	48	343	0,86
55	N ³ -metil-1-((S)-1-feniletil)-N ⁵ -(2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		18	43	385	1,05
56	N ³ -metil-1-((S)-1-feniletil)-N ⁵ -(((tetrahidrofuran o-3-il)metil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		18	44	357	0,87

N.º Ej.	Nombre	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	[MH] +	Tr (min) Fórmico
57	<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-<i>N</i>⁵-(2-(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-3-il)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		21	49	385	0,99
58	(<i>S</i>)-<i>N</i>³-metil-<i>N</i>⁵-(oxetan-3-ilmetil)-1-(1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		17	43	343	0,82
59	(<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-(3-fluorociclobutil)-<i>N</i>³-metil-1-(1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		7	19	345	0,98
60	Clorhidrato de <i>N</i>⁵-(2-((1<i>r</i>,4<i>S</i>)-4-aminociclohexil)etil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		23	47	398	0,60

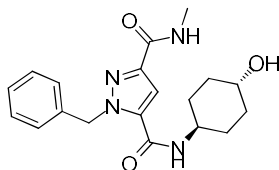
N.º Ej.	Nombre	Estructura	Masa (mg)	Rendimiento (%)	[MH] +	Tr (min) Fórmico
61	(S)-N ³ -metil-N ⁵ -(oxetan-3-il)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		14	38	329	0,83
62	(S)-N ⁵ -(2-ciclopropyletil)-N ³ -metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		16	43	341	1,07
63	(S)-N ⁵ -(2-(1H-pirazol-3-il)etil)-N ³ -metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		22	54	367	0,82
64	N ⁵ -((1S,3S,5R,7R)-5-hidroxiadamantan-2-il)-N ³ -metil-1-((S)-1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		19	41	423	0,89

Ejemplo 65: (S)-N³,N⁵-dimetil-1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida

A una suspensión de N³,N⁵-dimetil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (39 mg, 0,214 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron (R)-1-feniletanol (40 mg, 0,327 mmol) y trifenilfosfina (90 mg, 0,343 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió DIAD (0,067 ml, 0,343 mmol). El vial se calentó después en el microondas a 140 °C durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante otros 20 min. Se añadieron más porciones de (R)-1-feniletanol (40 mg, 0,327 mmol), trifenilfosfina (90 mg, 0,343 mmol) y DIAD (0,067 ml, 0,343 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 15 min. El disolvente se retiró al vacío para dar ~770 mg de un aceite de color amarillo claro. Este se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (cartucho Biotage SNAP de 25 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano) para dar 50 mg de un aceite incoloro. Este se purificó adicionalmente por MDAP (pH elevado). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar (S)-N³,N⁵-dimetil-1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (17 mg, 0,053 mmol, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

20

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,82 min, [MH]⁺ = 287,2.

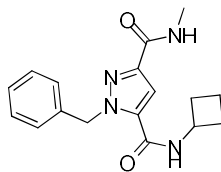
Ejemplo 66: 1-bencil-N⁵-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexil)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida

25

A una solución de ácido 1-bencil-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (150 mg, 0,509 mmol) y DIPEA (0,267 ml, 1,527 mmol) en DMF (1 ml) agitado en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió HATU (290 mg, 0,764 mmol) seguido de la adición de (1*r*,4*r*)-4-aminociclohexanol (70,4 mg, 0,611 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La masa de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 15 ml) y solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con DCM al 50 % + éter dietílico (3 x 1 ml), para dar un producto sólido, que se filtró y se secó al vacío durante 15 min para dar, 1-bencil-*N*⁵-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexil)-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (160 mg, 0,447 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

CLEM (4,5 min Procedimiento A): Tr = 1,61 min, [MH]⁺ = 357,1.

Ejemplo 67: 1-bencil-*N*⁵-ciclobutil-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida

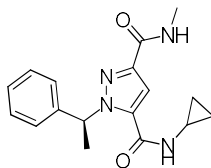


A una solución de ácido 1-bencil-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (200 mg, 0,733 mmol) y DIPEA (0,384 ml, 2,199 mmol) en DMF (1 ml) agitado en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió HATU (418 mg, 1,099 mmol) seguido de la adición de ciclobutanamina (104 mg, 1,466 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo, Sigma Aldrich) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo, después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío

para dar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice 60-120 y se eluyó con EtOAc al 65 % en n-hexano. Las fracciones puras recogidas se concentraron al vacío para dar 1-bencil-*N*⁵-ciclobutil-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (84 mg, 0,255 mmol, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (10 min Procedimiento D): Tr = 4,26 min, [MH]⁺ = 313,2.

Ejemplo 68: (S*)-*N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida



El Intermedio 11 se purificó por HPLC quiral. Las condiciones de NP-HPLC preparativas fueron las siguientes:-

Columna/dimensiones: Chiralpak IC (250 x 30 mm), 5 µm

Fase móvil: n-hexano: etanol (70:30)

Caudal: 38 ml/min

Temperatura: ambiente

Longitud de onda: 249 nm

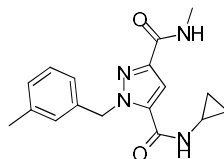
Tiempo de ejecución: 18 min

Solubilidad: THF + n-hexano + etanol

Capacidad de carga/Inyec.: 33,0 mg/Inyec.

- 5 N.º total de inyecciones: 10. Las fracciones puras correspondientes al pico 1 se concentraron al vacío para dar (*S**)-*N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (36 mg, 0,105 mmol, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 CLEM (4,5 min Procedimiento B): Tr = 1,89 min, [MH]⁺ = 313,2.

Ejemplo 69: *N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1-(3-metilbencil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida



- 15 A una solución de *N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (300 mg, 1,366 mmol) en DMF (2 ml) agitado en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió K₂CO₃ (566 mg, 4,10 mmol) seguido de la adición de 1-(bromometil)-3-metilbenceno (0,211 ml, 1,640 mmol, disponible comercialmente de, por ejemplo,
- 20 Sigma Aldrich) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo, después se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 15 ml) y solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto que era una mezcla de 2 regioisómeros. Estos se
- 25 purificaron por SFC y HPLC quiral. Las condiciones de SFC preparativa fueron las siguientes:-

Columna/dimensiones: LuxCellulose-2 (250 x 30 mm), 5 μ m

% de CO₂: 60,0 %

5 % de co-disolvente: 40,0 % (MeOH)

Caudal total: 90,0 g/min

Contrapresión: 100,0 bar (10 MPa)

10

UV: 211 nm

Tiempo de retención: 3,8 min

15 Carga/Inyec.: 16,0 mg

Solubilidad: metanol

N.º total de inyecciones: 20

20

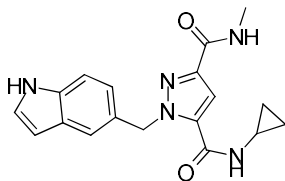
Detalles del instrumento: Marca/Modelo: Thar SFC-200-005

Las fracciones puras correspondientes al pico 1 se concentraron al vacío para dar
*N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1-(3-metilbencil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (76 mg,

25 0,238 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (4,5 min Procedimiento B): Tr = 1,90 min, [MH]⁺ = 313,2.

Ejemplo 70: 1-((1*H*-indol-5-il)metil)-*N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida



- 5 A una solución de *N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1-((1-tosil-1*H*-indol-5-il)metil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (420 mg, 0,666 mmol) en metanol (1 ml) agitado en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió NaOH (80 mg, 1,999 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La masa de reacción se enfrió a ta, después se diluyó con agua (20 ml), después la capa acuosa se extrajo con EtOAc
- 10 (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3x 10 ml) y solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto en forma de una mezcla de regioisómeros. Estos se purificaron por SFC, HPLC quiral. Las condiciones de SFC preparativa fueron las siguientes:-

15

Columna/dimensiones: Chiralpak IC (250 x 30 mm), 5 µm

% de CO₂: 50,0 %

20 % de co-disolvente: 50,0 % (MeOH)

Caudal total: 60,0 g/min

Contrapresión: 100,0 bar (10 MPa)

25

UV: 215 nm

Tiempo de retención: 6,5 min

Carga/Inj: 8,0 mg

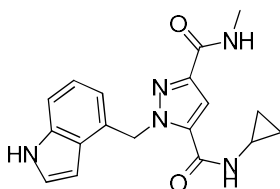
5 Solubilidad: MeOH

N.º total de inyecciones: 40

Las fracciones puras correspondientes al pico 1 se concentraron al vacío para dar
10 1-((1*H*-indol-5-il)metil)-*N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (95 mg, 0,272 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

CLEM (4,5 min Procedimiento B): Tr = 1,68 min, [MH]⁺ = 338,2.

15 **Ejemplo 71: 1-((1*H*-indol-4-il)metil)-*N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida**



A una solución de *N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1-((1-*tosil*-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-pirazol-
20 3,5-dicarboxamida (400 mg, 0,745 mmol) en metanol (1 ml) agitado en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió NaOH (29,8 mg, 0,745 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con agua, después se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío
25 para dar una mezcla de regioisómeros en bruto (410 mg) que se purificaron por SFC. Las condiciones de SFC preparativa fueron las siguientes:-

Columna/dimensiones: Chiralpak AD-H (250 x 21 mm), 5 µm

% de CO₂: 60,0 %

5 % de co-disolvente: 40,0 % (MeOH)

Caudal total: 60,0 g/min

Contrapresión: 100,0 bar (10 MPa)

10

UV: 215 nm

Tiempo de retención: 3,6 min

15 Carga/Inyec.: 2,6 mg

Solubilidad: Metanol+DCM

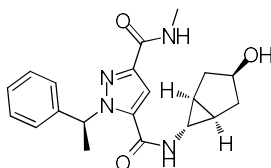
N.º total de inyecciones: 34

20

Las fracciones puras correspondientes al pico 1 se concentraron al vacío para dar *N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1-((1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (400 mg, 0,745 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino.

25 CLEM (4,5 min Procedimiento B): Tr = 1,65 min, [MH]⁺ = 338,2.

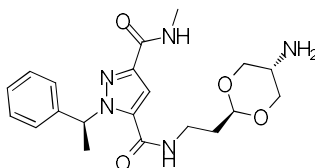
Ejemplo 72: *N*⁵-((1*R*,3*S*,5*S*,6*r*)-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida



Se disolvió ácido 3-hidroxiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (720 mg, 5,06 mmol) en tolueno (10 ml) y *tert*-butanol (10 ml), después se añadieron Et₃N (1,412 ml, 10,13 mmol) y fosforazidato de difenilo (1,637 ml, 7,60 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml), el disolvente se secó y se evaporó para dar una goma de color amarillo pálido. Esta se disolvió en DCM (10 ml) y se cargó en la parte superior de una columna de sílice de 50 g, se eluyó después con EtOAc al 0-100 %/ciclohexano y las fracciones activas de ninhidrina se evaporaron al vacío para dar una mezcla de diastereómeros de (3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de *tert*-butilo que se usó en bruto en la siguiente etapa. Se disolvió (3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato de *tert*-butilo (55 mg, 0,258 mmol) (en bruto) en DCM (10 ml) y se añadió TFA (1 ml), después la mezcla se agitó durante 2 h a ta. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en DCM nuevo (10 ml) y Et₃N (0,072 ml, 0,516 mmol), se añadieron HATU (147 mg, 0,387 mmol) y ácido (S)-3-(metilcarbamoil)-1-(1-feniletil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (70,5 mg, 0,258 mmol), después la mezcla se agitó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se lavó con agua (10 ml), dried y se evaporó al vacío para dar un sólido de color amarillo claro. Este se purificó por MDAP (pH elevado) para dar *N*⁵-((1*R*,3*S*,5*S*,6*r*)-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (16 mg, 0,043 mmol, 17 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro.

CLEM (2 min pH elevado): Tr = 0,84 min, [MH]⁺ = 369,3.

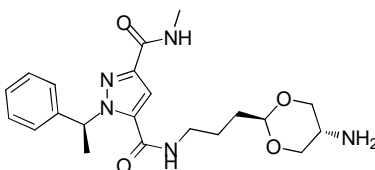
Ejemplo 73: *N*⁵-(2-((2*r*,5*S*)-5-amino-1,3-dioxan-2-il)etil)-*N*³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida



A una suspensión de *N*⁵-(2-((2*r*,5*S*)-5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1,3-dioxan-2-il)etil)-*N*³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (102 mg, 0,192 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió hidrato de pirazina (90 µl, 1,836 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 4 h. El producto en bruto se filtró, y se purificó por MDAP (pH elevado). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar *N*⁵-(2-((2*r*,5*S*)-5-amino-1,3-dioxan-2-il)etil)-*N*³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (61 mg, 0,137 mmol, 71 % de rendimiento).

10 CLEM (2 min pH elevado): Tr = 0,78 min, [MH]⁺ = 402,2.

Ejemplo 74: *N*⁵-(3-((2*r*,5*S*)-5-amino-1,3-dioxan-2-il)propil)-*N*³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida

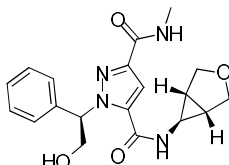


15

A una suspensión de *N*⁵-(3-((2*r*,5*S*)-5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1,3-dioxan-2-il)propil)-*N*³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (81 mg, 0,148 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (90 µl, 1,836 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 19 h. El producto en bruto se filtró, y se purificó por MDAP (pH elevado). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar *N*⁵-(3-((2*r*,5*S*)-5-amino-1,3-dioxan-2-il)propil)-*N*³-metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (42 mg, 0,091 mmol, 61 % de rendimiento).

25 CLEM (2 min pH elevado): Tr = 0,80 min, [MH]⁺ = 416,3.

Ejemplo 75: N^5 -((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)- N^3 -metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida

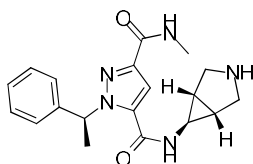


- 5 Se recogió N^5 -((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((*R*)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)- N^3 -metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (214 mg, 0,442 mmol) en ácido clorhídrico 4 M en dioxano (500 μ l, 2,000 mmol) y se dejó en agitación durante 1,5 h. La muestra se disolvió en 1:1 MeOH:DMSO (2 x 1 ml) y se purificó por MDAP (pH elevado). Las fracciones relevantes se combinaron y se
- 10 concentraron al vacío para dar N^5 -((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)- N^3 -metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (68,4 mg, 0,166 mmol, 38 % de rendimiento) en forma del regioisómero eluyente secundario.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,71 min, [MH]⁺ = 371,2.

15

Ejemplo 76: N^5 -((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)- N^3 -metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida

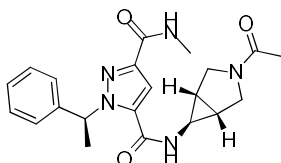


- 20 A una parte de la suspensión de (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(3-(metilcarbamoil)-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (95 mg, 0,209 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se cargó en un cartucho SCX de 2 g (preacondicionado con MeOH). Esta se eluyó
- 25 con MeOH (30 ml) seguido de NH₃ 2 M en MeOH (30 ml). Las fracciones de

amoniaco que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (57 mg, 0,145 mmol, 69 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro.

5 CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,51 min, $[MH]^+ = 354,4$

Ejemplo 77: N^5 -((1*R*,5*S*,6*s*)-3-acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)- N^3 -metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida



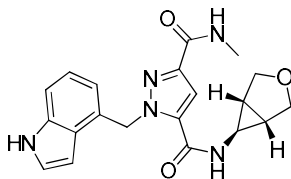
10

Se agitó N^5 -((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)- N^3 -metil-1-((*S*)-1-feniletil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (49 mg, 0,139 mmol) en anhídrido acético (300 μ l, 3,18 mmol) a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con NaHCO₃ sat (ac.) y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con agua, se secó usando una frita hidrófoba y se concentró para dar el compuesto del título (46 mg, 0,105 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

15

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,77 min, $[MH]^+ = 396,4$

20 **Ejemplo 78: 1-((1*H*-indol-4-il)metil)- N^5 -((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)- N^3 -metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida**



Se recogió N^5 -((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)- N^3 -metil-1-((1-tosil-1*H*-indol-4-il)metil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (99,7 mg, 0,187 mmol) en THF (4 ml)

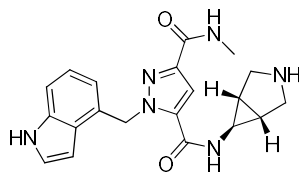
25

y metanol (2 ml). Se añadió carbonato de cesio (304 mg, 0,934 mmol) y la reacción se calentó a 73 °C y se dejó en agitación durante una noche. La reacción se concentró al vacío. Se añadió agua (10 ml) al residuo, el cual se acidificó después con HCl 2 N y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (63,8 mg, 0,160 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color púrpura.

CLEM (2 min Fómico): Tr = 0,74 min, [MH]⁺ = 380,3

10

Ejemplo 79: 1-((1*H*-indol-4-il)metil)-*N*⁵-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida

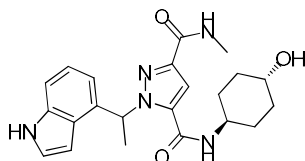


- 15 Se recogió (1*R*,5*S*,6*s*)-6-(1-((1*H*-indol-4-il)metil)-3-(metilcarbamoyl)-1*H*-pirazol-5-carboxamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo (86,5 mg, 0,181 mmol) en DCM (4 ml). Se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a ta durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. La muestra se cargó después en metanol y se purificó por extracción de la fase sólida usando un
- 20 cartucho SCX de 1 g, se lavó con metanol, después se eluyó con amoniaco 2 M/metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el producto en bruto en forma de un sólido cremoso. El producto en bruto se recogió en 1:2 MeOH:DCM (30 ml) y se añadió sílice de flujo libre (1 g). El disolvente se retiró al vacío y el sílice se cargó en la parte superior de un cartucho
- 25 ULTRA SNAP de 10 g en el mínimo de DCM y se eluyó con 0 % (NH₃ 2 M en metanol) en DCM durante 2VC después (NH₃ 2 M en metanol) al 0-20 %/DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para producir el

producto deseado, 1-((1*H*-indol-4-il)metil)-*N*⁵-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (29,4 mg, 0,070 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color verde.

5 CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,46 min, [MH]⁺ = 379,4

Ejemplo 80: 1-(1-(1*H*-indol-4-il)etil)-*N*⁵-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexil)-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida



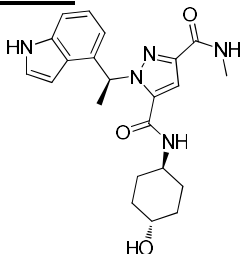
10

A una solución de *N*⁵-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexil)-*N*³-metil-1-(1-(1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (330 mg, 0,585 mmol) en metanol (2 ml) y THF (4 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1546 mg, 4,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se dividió
 15 entre acetato de etilo y agua y se lavó con salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar 153 mg de residuo en bruto. El producto en bruto se disolvió en 1:1 DMSO:metanol (2 ml) y se purificó por MDAP (Fórmico). Las fracciones que
 20 contenían el producto deseado se repartieron entre solución de NaHCO₃ sat. y DCM. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con dos porciones adicionales de DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (frita hidrófoba) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (79 mg, 0,193 mmol, 33 % de rendimiento).

25

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,76 min, [M-H]⁻ = 408

Ejemplo 81: 1-((S*)-1-(1H-indol-4-il)etil)-N⁵-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-N³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (enantiómero sencillo de configuración desconocida en el centro de metilo)



- 5 Se prepararon 69 mg de 1-(1-(1*H*-indol-4-il)etil)-N⁵-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-N³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (para su preparación véase el Ejemplo 80) por cromatografía de columna quiral usando las siguientes condiciones:

La muestra en bruto se disolvió en EtOH (4 ml) con calentamiento.

10

Inyección: se inyectaron 2 ml de la solución en la parte superior de la columna.

Disolvente: EtOH al 20 % (+ isopropilamina al 0,2 %)/heptano, caudal=30 ml/min.

Longitud de onda 215 nm

15

Columna: Chiralpak AD-H (5 µm) de 30 mm x 25 cm

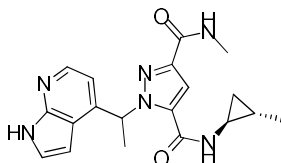
Número total de inyecciones: 2

- 20 Las fracciones correspondientes al primer pico de elución se combinaron y se evaporaron para dar el producto deseado (30 mg).

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,74 min, [M-H]⁻ = 408

Ejemplo 82: 1-(1-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-il)etil)-N³-metil-N⁵-((1*S*,2*S*)-2-metilciclopropil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida

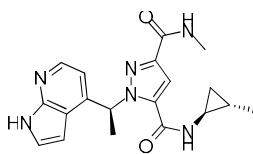
25



A una solución de *N*³-metil-*N*⁵-((1*S*,2*S*)-2-metilciclopropil)-1-(1-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)etil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (300 mg, 0,576 mmol) en metanol (2 ml) y THF (4 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1502 mg, 4,61 mmol) y la mezcla de reacción (suspensión) se agitó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar 152 mg de un residuo en bruto. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano seguido de un gradiente de acetato de etilo al 100 % a EtOH al 25 %/acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (74 mg, 28 % de rendimiento).

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,65 min, [MH]⁺ = 367,1

Ejemplo 83: 1-((*S*^{*})-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)etil)-*N*³-metil-*N*⁵-((1*S*,2*S*)-2-metilciclopropil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida



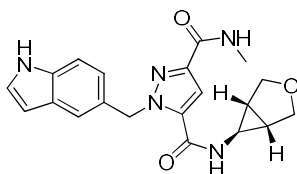
El Ejemplo 82 (62 mg) se purificó por HPLC quiral. El racemato se disolvió en EtOH (4 ml) con calentamiento. Inyección: se inyectaron 2 ml de la solución en la parte superior de la columna EtOH al 20 % (+ isopropilamina al 0,2 %) / heptano(+ isopropilamina al 0,2 %), caudal = 30 ml/min, longitud de onda del detector= 215

nm, 4. Ref 550, 100, Columna Chiralpak AD-H (5 μ m) de 30 mm x 25 cm, lote n.º ADH13231). Número total de inyecciones = 2. Las fracciones de 10-11 min se agruparon y se etiquetaron como pico 1. Las fracciones de 14-16 min se agruparon y se etiquetaron como pico 2. Las fracciones puras agrupadas se concentraron al vacío y se transfirieron después a matraces pesados.

Las fracciones correspondientes al pico 1 se recogieron para proporcionar el **ejemplo 83** (23 mg)

10 CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,67 min, [MH]⁺ = 367,2.

Ejemplo 84: 1-((1*H*-indol-5-il)metil)-*N*⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida

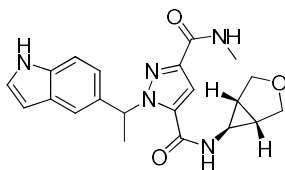


15

Se suspendió *N*⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1-((1-tosil-1*H*-indol-5-il)metil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (135 mg, 0,253 mmol) en THF (2 ml) y metanol (1 ml). Se añadió carbonato de cesio (412 mg, 1,265 mmol) y la reacción se dejó en agitación a 70 °C durante 1 h. La reacción se concentró al vacío. Se añadió agua (20 ml) al residuo y este se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el producto deseado (67,4 mg, 0,169 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo pálido.

25 CLEM (2 min pH elevado): Tr = 0,76 min, [MH]⁺ = 380,5

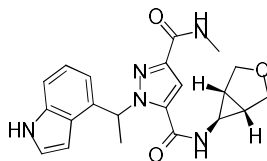
Ejemplo 85: 1-(1-(1*H*-indol-5-il)etil)-*N*⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida



Se recogió *N*⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1-(1-(1-tosil-1*H*-indol-5-il)etil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (117 mg, 0,214 mmol) en THF (2 ml) y metanol (1 ml). Se añadió carbonato de cesio (348 mg, 1,068 mmol) y la reacción
 5 se dejó en agitación a 70 °C durante 2 h. Se añadió agua (15 ml) al residuo y este se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un sólido incoloro. El producto en bruto se purificó por MDAP (Fórmico). El MDAP no recogió el producto, por lo que el desecho se concentró al vacío y el residuo se purificó por
 10 MDAP (Fórmico). El MDAP no recogió el producto, por lo que el desecho se concentró al vacío y el residuo se purificó por MDAP (Fórmico). Las fracciones apropiadas se secaron en una corriente de nitrógeno para dar 1-(1-(1*H*-indol-5-il)etil)-*N*⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (12,2 mg, 0,028 mmol, 13 % de rendimiento) en forma de un sólido
 15 de color blanco.

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,82 min, [M-H]⁻ = 392.

Ejemplo 86: 1-(1-(1*H*-indol-4-il)etil)-*N*⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida
 20

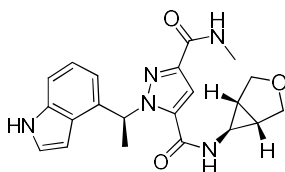


A una solución de *N*⁵-((1*R*,5*S*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1-(1-(1-tosil-1*H*-indol-4-il)etil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (278 mg, 0,508 mmol) en metanol
 25 (2 ml) y THF (4 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1323 mg, 4,06 mmol) y la mezcla de

reacción se agitó a 70 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar 152 mg de residuo en bruto que se purificó por MDAP (Fórmico). Las fracciones que contenían el producto deseado se repartieron entre solución saturada de NaHCO₃ y DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron (frita hidrófoba) y se concentraron al vacío para dar el producto deseado (44 mg, 0,101 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro.

CLEM (pH elevado): Tr = 0,80 min, [M-H]⁻ = 392

Ejemplo 87: 1-((S*)-1-(1H-indol-4-il)etil)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida



Se separaron 36 mg de 1-((S*)-1-(1H-indol-4-il)etil)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (para su preparación véase el Ejemplo 86) por cromatografía de columna quiral usando las condiciones siguientes:

La muestra en bruto se disolvió en EtOH (4 ml) con calentamiento.

Inyección: se inyectaron 2 ml de la solución en la parte superior de la columna.

Disolvente: EtOH al 20 % / heptano, caudal=30 ml/min. Longitud de onda 215 nm

Columna: Chiralpak AD-H (5 µm) de 30 mm x 25 cm

Número total de inyecciones: 2

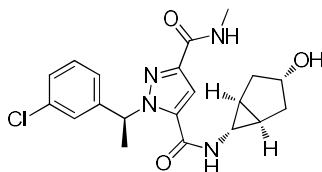
Las fracciones correspondientes al primer pico de elución se combinaron y se evaporaron para dar el producto deseado (13 mg).

5

CLEM (Fórmico): Tr = 0,80 min, $[M-H]^- = 392$

Ejemplo 88: 1-((S)-1-(3-clorofenil)etil)-N⁵-((1R,3R,5S,6r)-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida

10



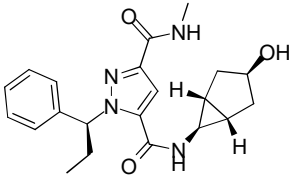
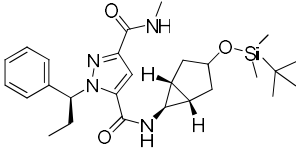
Se recogió N⁵-((1R,5S,6r)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)bicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((S)-1-(3-clorofenil)etil)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (257 mg, 0,497 mmol) en ácido clorhídrico 4 M en dioxano (5 ml, 20,00 mmol) y se dejó en agitación a ta durante 30 min. La reacción se concentró al vacío para producir una goma de color pardo. El producto en bruto se purificó por MDAP (pH elevado). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para producir 1-((S)-1-(3-clorofenil)etil)-N⁵-((1R,3R,5S,6r)-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (35 mg, 0,083 mmol, 17 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

15

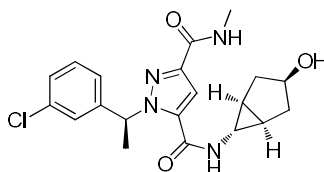
20

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,89 min, $[MH]^+ = 403,6$.

El siguiente ejemplo se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 88:

Ejemplo	Estructura y nombre	Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
89	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-hidroxi-biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-fenilpropil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 82	Fórmico, 0,88 min, 383,3

Ejemplo 90: 1-((*S*)-1-(3-clorofenil)etil)-*N*⁵-((1*R*,3*S*,5*S*,6*r*)-3-hidroxi-biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida



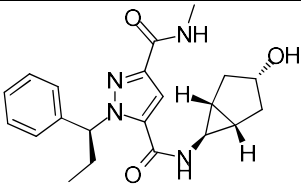
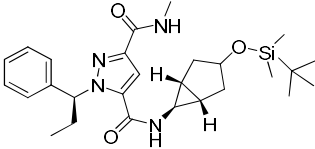
5

Se recogió *N*⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((*S*)-1-(3-clorofenil)etil)-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (257 mg, 0,497 mmol) en ácido clorhídrico 4 M en dioxano (5 ml, 20,00 mmol) y se dejó en agitación a t_a durante 30 min. La reacción se concentró al vacío para producir una goma de color pardo. El producto en bruto se purificó por MDAP (pH elevado). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío para producir 1-((*S*)-1-(3-clorofenil)etil)-*N*⁵-((1*R*,3*S*,5*S*,6*r*)-3-hidroxi-biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (52,5 mg, 0,124 mmol, 24,91 % de rendimiento) en forma de un sólido cremoso.

15

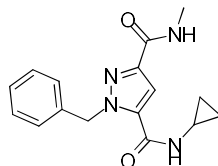
CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,92 min, $[MH]^+ = 403,6$.

El siguiente ejemplo se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 90:

Ejemplo	Estructura y nombre	Intermedio usado	CLEM: (Sistema, t_{RET} , MH^+)
91	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-fenilpropil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	 Intermedio 82	Fórmico, 0,91 min, 383,3

Ejemplo 92: 1-bencil-*N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida

5



A una solución de ácido 1-bencil-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (1 g, 3,66 mmol) y DIPEA (3,84 ml, 21,99 mmol) en DMF (1 ml) agitado en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió cloruro de oxalilo (0,642 ml, 7,33 mmol) seguido de la

10 adición de ciclopropanamina (0,418 g, 7,33 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo, después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), la capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a

15 una columna de gel de sílice 60-120 y se eluyó con EtOAc al 65 % en n-hexano y las fracciones puras recogidas se concentraron al vacío para conseguir 1-bencil-

*N*⁵-ciclopropil-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (901 mg, 2,75 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

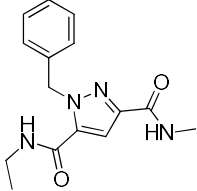
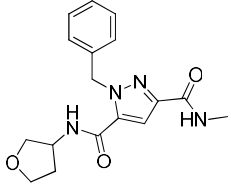
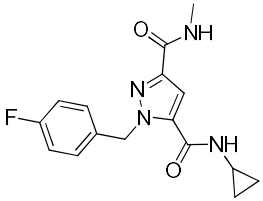
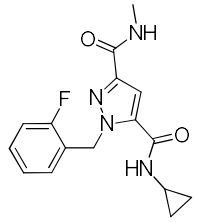
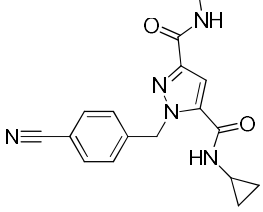
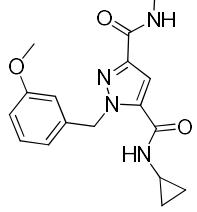
CLEM (5,5 min Procedimiento E): Tr = 2,47 min, [MH]⁺ = 299,3.

5

Ejemplos 93-138:

Los ejemplos 93-138 se prepararon de una manera análoga a la de los ejemplos descritos anteriormente.

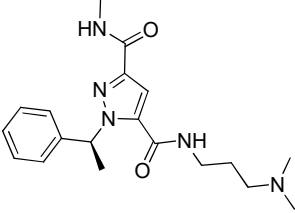
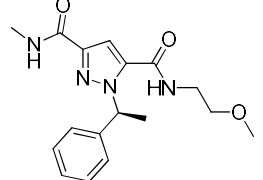
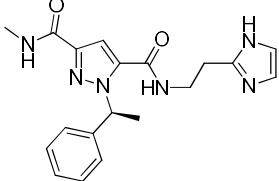
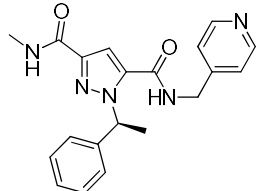
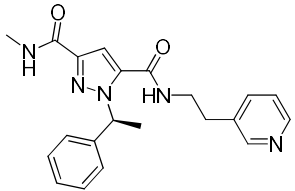
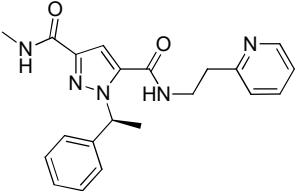
N.º Ej.	Nombre	Estructura	[MH] +	Tr (min), Procedimiento
93	1-bencil-<i>N</i>³-metil-<i>N</i>⁵-(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		343, 1	1,72 (Procedimiento A)
94	1-bencil-<i>N</i>³,<i>N</i>⁵-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		273, 1	1,63 (Procedimiento A)
95	1-bencil-<i>N</i>³-metil-<i>N</i>⁵-(2-(piperidin-4-il)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		370, 2	1,34 (Procedimiento A)
96	1-bencil-<i>N</i>⁵-isopropil-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		301, 2	1,91 (Procedimiento B)
97	1-bencil-<i>N</i>³-metil-<i>N</i>⁵-propil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		301, 2	1,93 (Procedimiento B)

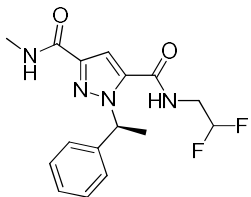
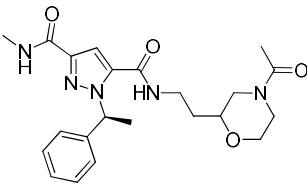
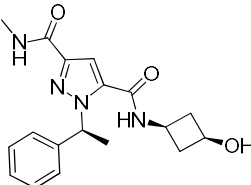
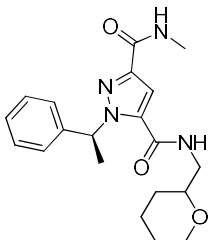
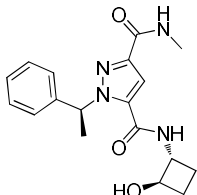
N.º Ej.	Nombre	Estructura	[MH] +	Tr (min), Procedimiento
98	1-bencil-<i>N</i>⁵-etil-<i>N</i>³-metil- 1<i>H</i>-pirazol-3,5- dicarboxamida		287, 4	1,77 (Procedimiento D)
99	1-bencil-<i>N</i>³-metil-<i>N</i>⁵- (tetrahidrofurano-3-il)- 1<i>H</i>-pirazol-3,5- dicarboxamida		329, 3	1,69 (Procedimiento B)
100	<i>N</i>⁵-ciclopropil-1-(4- fluorobencil)-<i>N</i>³-metil- 1<i>H</i>-pirazol-3,5- dicarboxamida		317, 1	1,82 (Procedimiento B)
101	<i>N</i>⁵-ciclopropil-1-(2- fluorobencil)-<i>N</i>³-metil- 1<i>H</i>-pirazol-3,5- dicarboxamida		317, 1	1,78 (Procedimiento E)
102	1-(4-cianobencil)-<i>N</i>⁵- ciclopropil-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>- pirazol-3,5- dicarboxamida		324, 1	1,67 (Procedimiento B)
103	<i>N</i>⁵-ciclopropil-1-(3- metoxibencil)-<i>N</i>³-metil- 1<i>H</i>-pirazol-3,5- dicarboxamida		329, 1	6,28 (Procedimiento C)

N.º Ej.	Nombre	Estructura	[MH] +	Tr (min), Procedimiento
104	<i>N</i>⁵-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		329, 2	1,82 (Procedimiento B)
105	<i>N</i>⁵-ciclopropil-<i>N</i>³-metil-1-(4-metilbencil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		313, 1	6,63 (Procedimiento C)
106	<i>N</i>⁵-ciclopropil-1-(2-metoxibencil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		329, 2	1,76 (Procedimiento B)
107	1-((1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>s</i>)-3-acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		421, 3	0,69 (Fórmico)
108	<i>N</i>³-etil-<i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>S</i>)-4-hidroxiciclohexil)-1-((<i>S</i>)-1-feniletíl)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		385, 3	0,88 (Fórmico)

N.º Ej.	Nombre	Estructura	[MH] +	Tr (min), Procedimiento
109	<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>R</i>)-1-feniletíl)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		355, 3	0,85 (Fórmico)
110	<i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>R</i>)-4-hidroxiciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>R</i>)-1-feniletíl)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		371, 3	0,82 (Fórmico)
111	<i>N</i>⁵-(1-hidroxipropan-2-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletíl)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida, mezcla de diastereómeros		331, 1	0,79 (Fórmico)
112	(<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-(<i>terc</i>-butil)-<i>N</i>³-metil-1-(1-feniletíl)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		329, 1	1,08 (Fórmico)
113	<i>N</i>⁵-((<i>S</i>)-<i>sec</i>-butil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletíl)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		329, 2	1,04 (Fórmico)

N.º Ej.	Nombre	Estructura	[MH] +	Tr (min), Procedimiento
114	<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>s</i>)-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		369, 4	0,79 (pH elevado)
115	(<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-(2-hidroxiethyl)-<i>N</i>³-metil-1-(1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		317, 1	0,75 (Fórmico)
116	(<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-(2-cianoetil)-<i>N</i>³-metil-1-(1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		326, 1	0,86 (Fórmico)
117	(<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-(2-(1<i>H</i>-imidazol-4-il)etil)-<i>N</i>³-metil-1-(1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		367, 1	0,53 (Fórmico)
118	(<i>S</i>)-<i>N</i>³-metil-<i>N</i>⁵-(3-morfolinopropil)-1-(1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		400, 2	0,54 (Fórmico)
119	(<i>S</i>)-<i>N</i>³-metil-1-(1-feniletil)-<i>N</i>⁵-(2-(piridin-4-il)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		378, 1	0,56 (Fórmico)

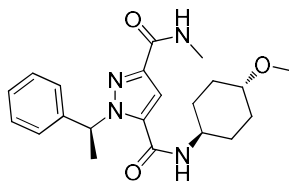
N.º Ej.	Nombre	Estructura	[MH] +	Tr (min), Procedimiento
120	(S)-N ⁵ -(3-(dimetilamino)propil)-N ³ -metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		358, 1	0,53 (Fórmico)
121	(S)-N ⁵ -(2-metoxietil)-N ³ -metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		331, 1	0,87 (Fórmico)
122	(S)-N ⁵ -(2-(1H-imidazol-2-il)etil)-N ³ -metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		367, 1	0,52 (Fórmico)
123	(S)-N ³ -metil-1-(1-feniletil)-N ⁵ -(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		364, 1	0,56 (Fórmico)
124	(S)-N ³ -metil-1-(1-feniletil)-N ⁵ -(2-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		378, 1	0,58 (Fórmico)
125	(S)-N ³ -metil-1-(1-feniletil)-N ⁵ -(2-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida		378, 1	0,59 (Fórmico)

N.º Ej.	Nombre	Estructura	[MH] +	Tr (min), Procedimiento
126	(S)-N ⁵ -(2,2-difluoroetil)- N ³ -metil-1-(1-feniletil)- 1H-pirazol-3,5- dicarboxamida		337, 1	0,95 (Fórmico)
127	N ⁵ -(2-(4-acetilmorfolin- 2-il)etil)-N ³ -metil-1-((S)- 1-feniletil)-1H-pirazol- 3,5-dicarboxamida, mezcla de diastereómeros		428, 2	0,81 (Fórmico)
128	N ⁵ -((1s,3R)-3- hidroxiciclobutil)-N ³ - metil-1-((S)-1-feniletil)- 1H-pirazol-3,5- dicarboxamida		343, 1	0,80 (Fórmico)
129	N ³ -metil-1-((S)-1- feniletil)-N ⁵ -((tetrahidro- 2H-piran-2-il)metil)-1H- pirazol-3,5- dicarboxamida, mezcla de diastereómeros		371, 1	1,01 (Fórmico)
130	N ⁵ -((1R,2R)-2- hidroxiciclobutil)-N ³ - metil-1-((S)-1-feniletil)- 1H-pirazol-3,5- dicarboxamida		343, 1	0,82 (Fórmico)

N.º Ej.	Nombre	Estructura	[MH] +	Tr (min), Procedimiento
131	1-((<i>R</i>[*])-1-(1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-<i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>R</i>)-4-hidroxiciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		MH- 408, 3	0,74 (Fórmico)
132	1-((<i>R</i>)-1-(1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		MH- 392, 3	0,77 (Fórmico)
133	<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-(piridin-2-il)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		356, 5	0,67 (pH elevado)
134	(<i>S</i>)-<i>N</i>³-metil-<i>N</i>⁵-(1<i>H</i>-pirazol-4-il)-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		340, 5	0,53 (Fórmico)
135	<i>N</i>³-metil-<i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-metilciclopropil)-1-(1-(1-tosil-1<i>H</i>-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida, mezcla de diastereómeros		521, 1	1,11 (Fórmico)

N.º Ej.	Nombre	Estructura	[MH] +	Tr (min), Procedimiento
136	<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((<i>S</i>)-1-(2-metoxifenil)etil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		385, 2	0,84 (Fórmico)
137	1-((<i>R</i>)-1-(1<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridin-4-il)etil)-<i>N</i>³-metil-<i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-metilciclopropil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		367, 2	0,66 (Fórmico)
138	1-((<i>S</i>)-1-(3-clorofenil)etil)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>s</i>)-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida		403, 6	0,87 (Fórmico)

Ejemplo 139: *N*⁵-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-*N*³-metil-1-((*S*)-1-feniletíl)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida



5

Se disolvió ácido (*S*)-3-(metilcarbamoil)-1-(1-feniletíl)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (para

su preparación véase el Intermedio 5, 112 mg, 0,410 mmol) en DMF (1 ml) antes de la adición de HATU (234 mg, 0,615 mmol). Se añadió después clorhidrato de (1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexan-1-amina (82 mg, 0,445 mmol) seguido de DIPEA (0,358 ml, 2,049 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La muestra se purificó
5 directamente por MDAP (pH elevado). Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron al vacío para dar *N*⁵-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-*N*³-metil-1-((*S*)-1-feniletíl)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (135 mg, 0,316 mmol, 77 % de rendimiento).

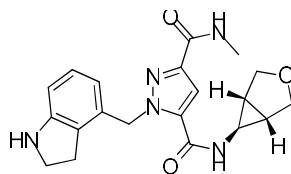
CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,96 min, [MH]⁺ = 385,2.

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,32 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,09 - 8,17 (m, 1 H) 7,20 - 7,34 (m, 6 H) 6,67 (c, *J*=7,01 Hz, 1 H) 3,60 - 3,74 (m, 1 H) 3,23 (s, 3 H) 3,03 - 3,14 (m, 1 H) 2,78 (d, *J*=4,65 Hz, 3 H) 1,94 - 2,05 (m, 2 H) 1,84 (d, *J*=7,09 Hz, 4 H) 1,71 - 1,79 (m, 1 H) 1,13 - 1,40 (m, 4 H)

15

Ejemplo 140: *N*⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-(indolin-4-ilmetil)-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida



20 Se recogió 1-((1*H*-indol-4-il)metil)-*N*⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-*N*³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (para su preparación véase el Ejemplo 78, 10 mg, 0,026 mmol) en ácido acético glacial (1 ml). Se añadió cianoborohidruro de sodio (3,31 mg, 0,053 mmol) y la reacción se dejó en agitación a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM. La capa
25 acuosa se concentró al vacío y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM. Las capas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar un residuo en bruto que se purificó por MDAP (pH elevado). Las fracciones

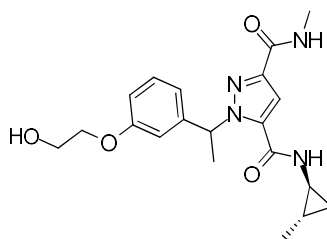
apropiadas se concentraron al vacío para dar N^5 -((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-(indolin-4-ilmetil)- N^3 -metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (3,8 mg, 8,47 μ mol, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

5

CLEM (2 min HpH): Tr = 0,69 min, $[MH]^+ = 382,2$

Ejemplo 141: 1-(1-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)etil)- N^3 -metil- N^5 -((1*S*,2*S*)-2-metilciclopropil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida, mezcla de diastereómeros

10



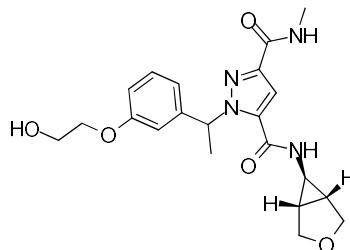
Se disolvió 1-(1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)etil)- N^3 -metil- N^5 -((1*S*,2*S*)-2-metilciclopropil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (para su preparación véase el Intermedio 132, 1,1 g, 2,197 mmol, mezcla de diastereómeros) en DCM (20 ml) y se añadió HCl (5 ml, 5,00 mmol, 1 M en éter), después la mezcla se agitó a ta
durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se cargó sobre una columna de sílice SNAP Ultra de 25 g, que se eluyó con 0-100 % de (EtOH al 25 %/EtOAc)/ciclohexano y las fracciones que contenían producto se evaporaron al vacío para dar 1-(1-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)etil)- N^3 -metil- N^5 -((1*S*,2*S*)-2-metilciclopropil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (0,71 g, 1,837 mmol, 84 % de rendimiento, mezcla de diastereómeros) en forma de un sólido incoloro.

20

CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,81 min, $[M+Na]^+ = 409,3$.

25

Ejemplo 142: (+/-)-N⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-(1-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)etil)-N³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida

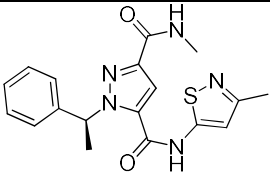
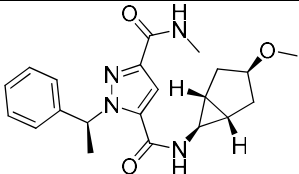
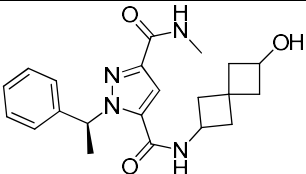


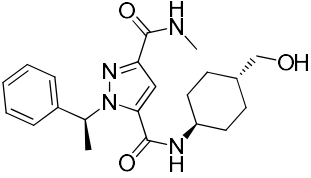
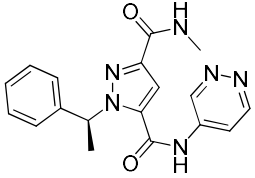
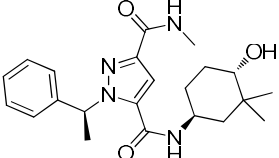
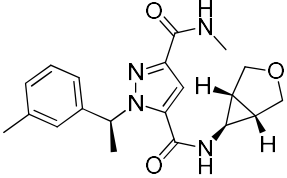
- 5 Ácido (+/-)-1-(1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)etil)-3-(metilcarbamoil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (para su preparación véase el Intermedio 131, 0,27 g, 0,603 mmol), (1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina, clorhidrato (0,106 g, 0,784 mmol), HATU (0,298 g, 0,784 mmol) y Et₃N (0,252 ml, 1,810 mmol) se disolvieron en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h, después se dejó
- 10 reposar durante el fin de semana a ta. La mezcla resultante se agitó con agua (50 ml) durante 1 h, después la capa orgánica se separó, se secó y se evaporó al vacío para dar una goma de color amarillo claro. Esta se disolvió en DCM y se cargó en la parte superior de una columna de sílice SNAP ultra de 100 g y se eluyó con EtOAc al 0-100 %/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto se
- 15 evaporaron al vacío para dar (+/-)-N⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-(1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)fenil)etil)-N³-metil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxamida (0,14 g, 0,265 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. Este sólido se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió HCl (2 ml, 2,0 mmol, 1 M en éter), después la mezcla se agitó durante 2 h a ta. El disolvente se evaporó al
- 20 vacío y el producto en bruto se disolvió en DCM y se cargó en la parte superior de una columna de sílice de 10 g y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 0-100 % de (EtOH al 25 %/EtOAc)/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron al vacío para dar (+/-)-N⁵-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-(1-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)etil)-N³-metil-1*H*-pirazol-3,5-
- 25 -dicarboxamida (81 mg, 0,195 mmol, 32 % de rendimiento) en forma de una espuma

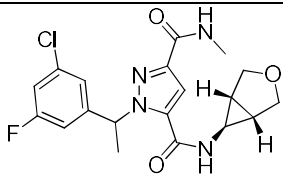
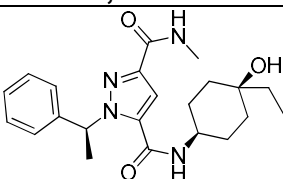
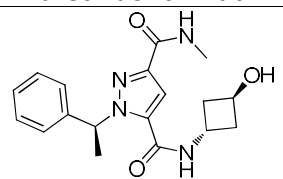
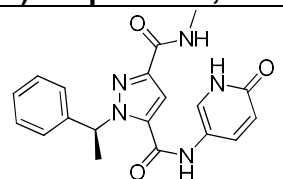
incolora.

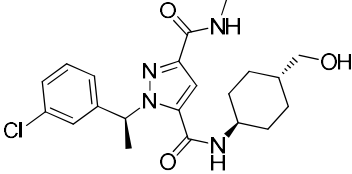
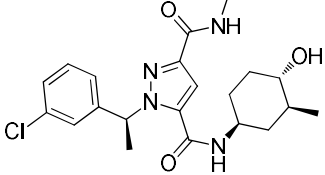
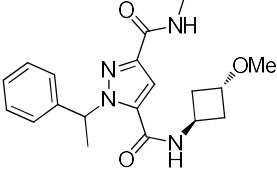
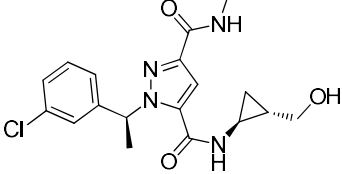
CLEM (2 min Fórmico): Tr = 0,71 min, [MH]⁺ = 415,4.

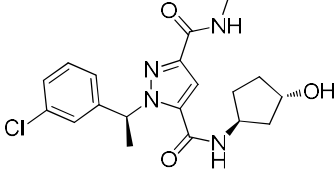
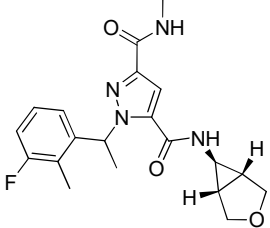
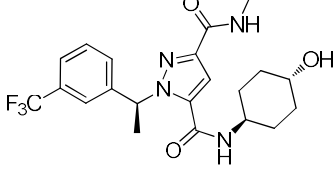
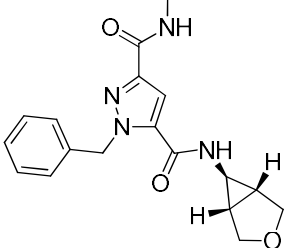
5 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a la del Ejemplo 1:

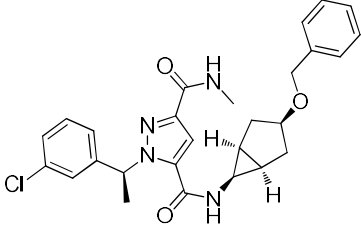
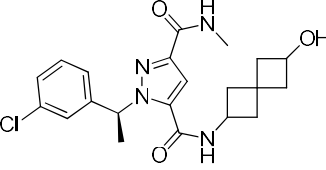
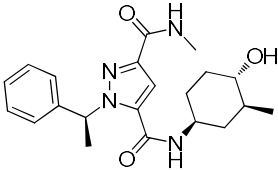
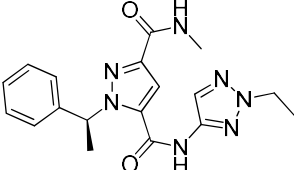
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
143	 (S)-N³-metil-N⁵-(3-metilisotiazol-5-il)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	370,0	1,00 (Fórmico)
144	 N⁵-((1R,3R,5S,6r)-3-metoxibiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-N³-metil-1-((S)-1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	493,1	1,30 (pH elevado)
145	 (S)-N⁵-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-N³-metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida, mezcla de diastereómeros	383,4	0,86 (Fórmico)

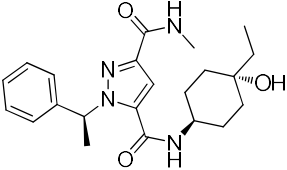
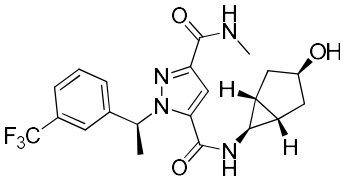
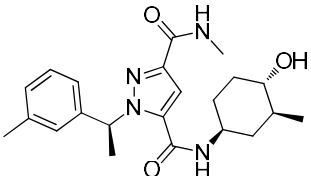
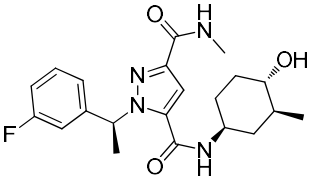
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
146	 <i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>S</i>)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	385,3	0,89 (pH elevado)
147	 (<i>S</i>)-<i>N</i>³-metil-1-(1-feniletil)-<i>N</i>⁵-(piridazin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	351,0	0,81 (Fórmico)
148	 <i>N</i>⁵-((1<i>S</i>[*],4<i>S</i>[*])-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	399,1	0,94 (pH elevado)
149	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-(<i>m</i>-tolil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	369,5	0,94 (pH elevado)

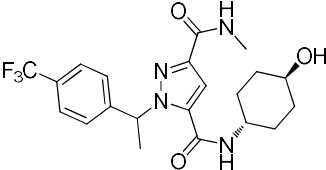
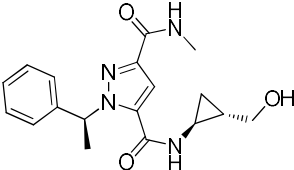
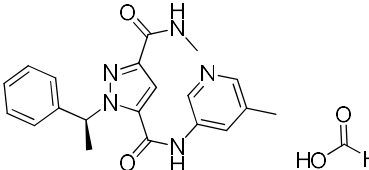
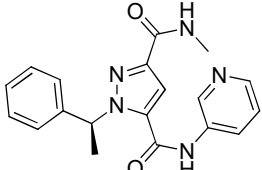
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
150	 (+/-)-N⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-1-(1-(3-cloro-5-fluorofenil)etil)-N³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	407,2	1,00 (Fórmico)
151	 N⁵-((1<i>s</i>*,4<i>R</i>*)-4-etil-4-hidroxiciclohexil)-N³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	399,2	1,01 (pH elevado)
152	 N⁵-((1<i>r</i>*,3<i>S</i>*)-3-hidroxiciclobutil)-N³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	343,0	0,75 (Fórmico)
153	 (<i>S</i>)-N³-metil-N⁵-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	366,0	0,75 (Fórmico)

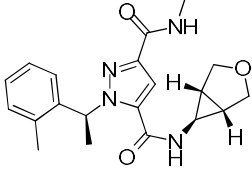
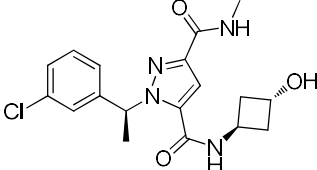
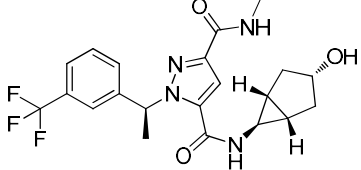
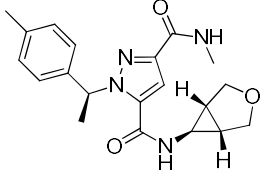
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
154	 1-((S)-1-(3-clorofenil)etil)-N⁵-((1<i>r</i>,4<i>S</i>)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-N³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	419,3	0,98 (pH elevado)
155	 1-((S)-1-(3-clorofenil)etil)-N⁵-((1<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-N³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	419,3	0,98 (Fórmico)
156	 (+/-)-N⁵-((1<i>r</i>,3<i>S</i>)-3-metoxiciclobutil)-N³-metil-1-(1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	357,2	0,91 (pH elevado)
157	 1-((S)-1-(3-clorofenil)etil)-N⁵-((<i>trans</i>)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida, mezcla de diastereómeros	377,1	0,87 (pH elevado)

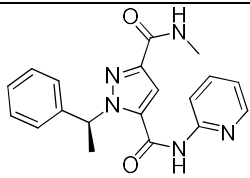
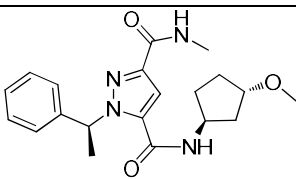
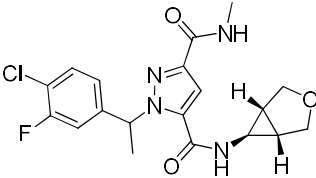
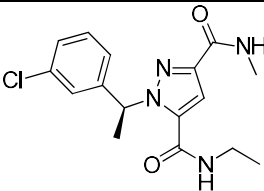
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
158	 1-((<i>S</i>)-1-(3-clorofenil)etil)-<i>N</i>⁵-((<i>trans</i>)-3-hidroxiciclopentil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida, mezcla de diastereómeros	391,3	0,89 (Fórmico)
159	 (+/-)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-(1-(3-fluoro-2-metilfenil)etil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	387,3	0,93 (Fórmico)
160	 <i>N</i>⁵-((1<i>s</i>,4<i>R</i>)-4-hidroxiciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>[*])-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	387,3	0,93 (Fórmico)
161	 1-bencil-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	341,2	0,80 (Fórmico)

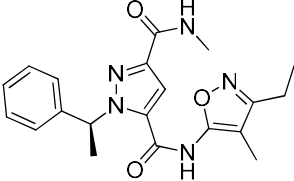
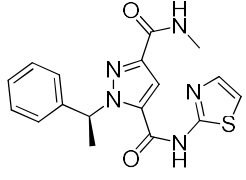
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
162	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>[*],3<i>S</i>[*],5<i>S</i>[*],6<i>s</i>[*])-3-(benciloxi)biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((<i>S</i>)-1-(3-clorofenil)etil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	493,5	1,30 (pH elevado)
163	 (<i>S</i>)-1-(1-(3-clorofenil)etil)-<i>N</i>⁵-(6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida, mezcla de diastereómeros	417,4	0,97 (Fórmico)
164	 <i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	385,3	0,86 (Fórmico)
165	 (<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-(2-etil-2<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il)-<i>N</i>³-metil-1-(1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	368,1	1,00 (Fórmico)

Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
166	 <i>N</i>⁵-((1<i>r</i>[*],4<i>S</i>[*])-4-etil-4-hidroxiciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	399,2	0,91 (HpH)
167	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>[*],3<i>R</i>[*],5<i>S</i>[*],6<i>R</i>[*])-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>[*])-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	437,2	0,92 (Fórmico)
168	 <i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-(<i>m</i>-tolil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	399,6	0,95 (HpH)
169	 1-((<i>S</i>)-1-(3-fluorofenil)etil)-<i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	403,6	0,93 (HpH)

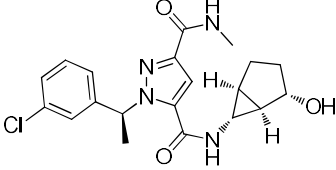
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
170	 (+/-)-N⁵-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-hidroxiciclohexil)-N³-metil-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	439,1	0,96 (Fórmico)
171	 N⁵-((1<i>S</i>[*],2<i>S</i>[*])-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletíl)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	343,1	0,78 (HpH)
172	 (<i>S</i>)-N³-metil-N⁵-(5-metilpiridin-3-il)-1-(1-feniletíl)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida, sal de formiato	364,0	0,75 (Fórmico)
173	 (<i>S</i>)-N³-metil-1-(1-feniletíl)-N⁵-(piridin-3-il)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	350,0	0,75 (Fórmico)

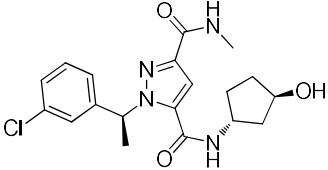
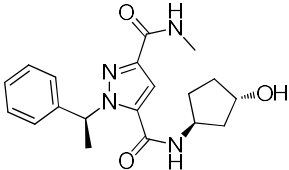
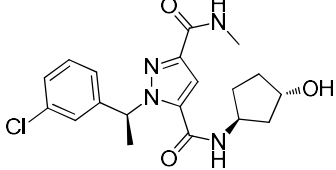
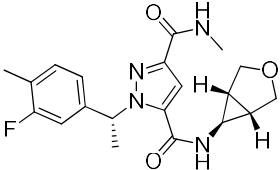
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
174	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-(<i>o</i>-tolil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	369,3	0,90 (Fórmico)
175	 1-((<i>S</i>)-1-(3-clorofenil)etil)-<i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,3<i>S</i>)-3-hidroxiciclobutil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	377,2	0,87 (pH elevado)
176	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>[*],3<i>S</i>[*],5<i>S</i>[*],6<i>r</i>[*])-3-hidroxibicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>[*])-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	437,2	0,95 (Fórmico)
177	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-(<i>p</i>-tolil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	369,6	0,95 (pH elevado)

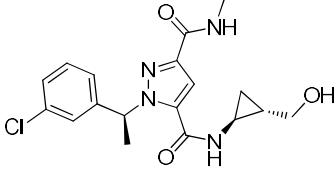
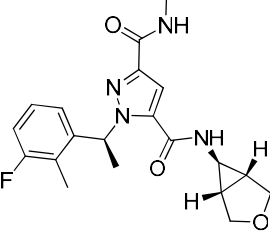
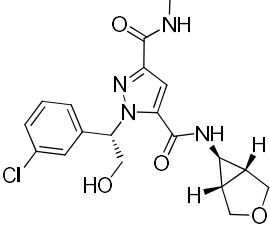
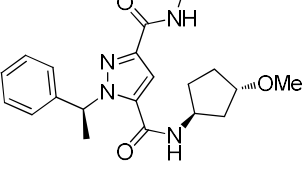
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
178	 Sal de formiato de (S)-N³-metil-1-(1-feniletil)-N⁵-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	350,0	0,98 (Fórmico)
179	 N⁵-((1S,3S)-3-metoxiciclopentil)-N³-metil-1-((S)-1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	371,6	0,98 (pH elevado)
180	 (+/-)-N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	407,3	0,98 (Fórmico)
181	 (S)-1-(1-(3-clorofenil)etil)-N⁵-etil-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	335,2	1,00 (Fórmico)

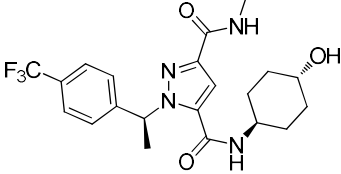
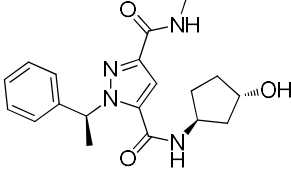
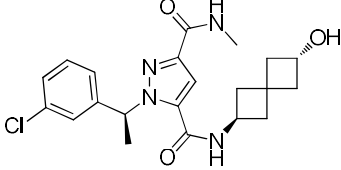
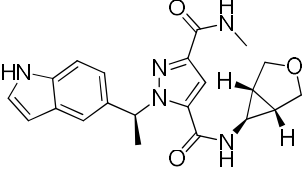
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH⁺]	Tr (min)
182	 (S)-N⁵-(3-etil-4-metilisoxazol-5-il)-N³-metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	382,0	1,06 (Fórmico)
183	 (S)-N³-metil-1-(1-feniletil)-N⁵-(tiazol-2-il)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	356,0	1,00 (Fórmico)

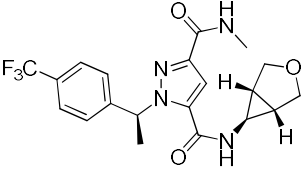
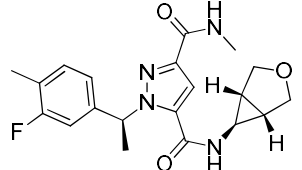
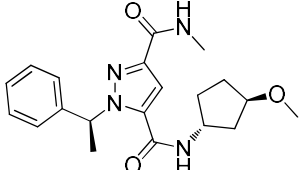
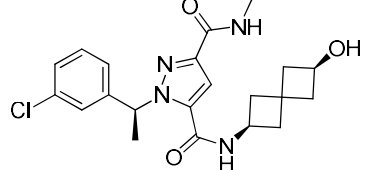
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a la del Ejemplo 81:

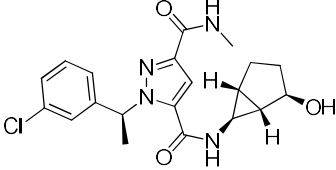
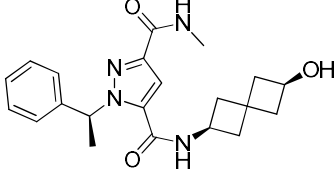
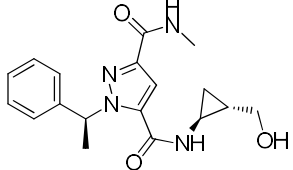
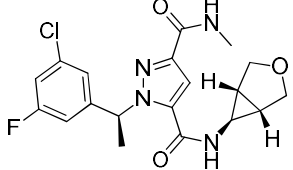
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH⁺]	Tr (min)
184	 1-((S)-1-(3-clorofenil)etil)-N⁵-((1R*,2S*,5S*,6R*)-2-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	403,5	0,94 (pH elevado)

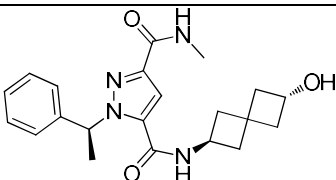
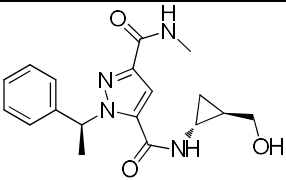
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
185	 1-((S)-1-(3-clorofenil)etil)-N⁵-((1R*,3R*)-3-hidroxiciclopentil)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	391,3	0,90 (Fórmico)
186	 N⁵-((1S*,3S*)-3-hidroxiciclopentil)-N³-metil-1-((S)-1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	357,4	0,80 (Fórmico)
187	 1-((S)-1-(3-clorofenil)etil)-N⁵-((1S*,3S*)-3-hidroxiciclopentil)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	391,3	0,89 (Fórmico)
188	 N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((R)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	387,2	0,95 (Fórmico)

Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
189	 1-((S)-1-(3-clorofenil)etil)-N⁵-((1S*,2S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	439,3	0,95 (Fórmico)
190	 N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((S*)-1-(3-fluoro-2-metilfenil)etil)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	387,2	0,92 (Fórmico)
191	 N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((S*)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	405,5	0,83 (pH elevado)
192	 N⁵-((1S*,3S*)-3-metoxiciclopentil)-N³-metil-1-((S)-1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	371,6	0,97 (pH elevado)

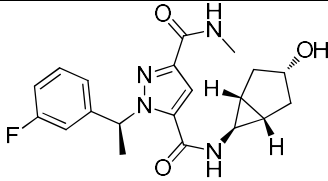
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
193	 <i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>S</i>)-4-hidroxiciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>[*])-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	439,3	0,95 (Fórmico)
194	 <i>N</i>⁵-((1<i>S</i>[*],3<i>S</i>[*])-3-hidroxiciclopentil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	357,4	0,79 (Fórmico)
195	 (<i>S</i>)-1-(1-(3-clorofenil)etil)-<i>N</i>⁵-(6-hidroxispiro[3.3]heptan-2-il)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	417,3	1,01 (Fórmico)
196	 1-((<i>S</i>[*])-1-(1<i>H</i>-indol-5-il)etil)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	394,2 [MH ⁺]	0,80 (Fórmico)

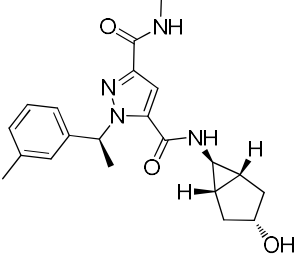
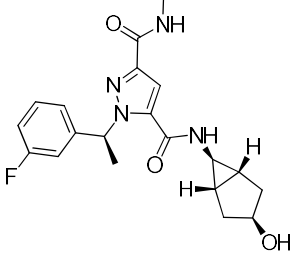
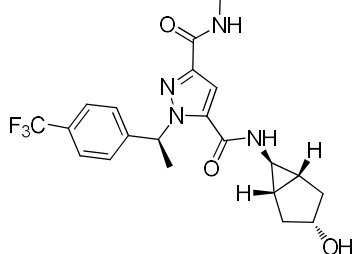
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
197	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>[*])-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	437,3 [MH ⁺]	0,94 (Fórmico)
198	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((<i>S</i>)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	387,1 [MH ⁺]	0,95 (Fórmico)
199	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>[*],3<i>R</i>[*])-3-metoxiciclopentil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	371,6 [MH ⁺]	0,97 (HpH)
200	 (<i>S</i>)-1-(1-(3-clorofenil)etil)-<i>N</i>⁵-(6-hidroxispiro[3.3]heptan-2-il)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida – isómero sencillo con estereoquímica desconocida en el espirociclo	417,3	1,01 (Fórmico)

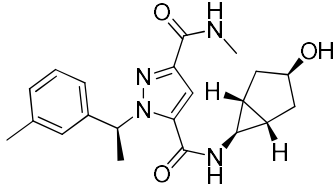
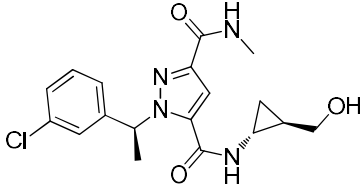
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
201	 1-((S)-1-(3-clorofenil)etil)-N⁵- ((1S*,2R*,5R*,6S*)-2- hidroxibiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-N³-metil-1H- pirazol-3,5-dicarboxamida, diastereómero 1	403,5	0,94 (pH elevado)
202	 (S)-N⁵-(6-hidroxispiro[3.3]heptan-2-il)-N³- metil-1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-3,5- dicarboxamida - diastereómero sencillo con estereoquímica desconocida en el espirociclo	383,3	0,85 (Fórmico)
203	 N⁵-((1S*,2S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N³- metil-1-((S)-1-feniletíl)-1H-pirazol-3,5- dicarboxamida, diastereómero 1	343,3	0,78 (pH elevado)
204	 N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)- 1-((S*)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)etil)-N³-metil- 1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	407,3	1,00 (Fórmico)

Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
205	 (S)-N⁵-(6-hidroxispiro[3.3]heptan-2-il)-N³-metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida - diastereómero sencillo con estereoquímica desconocida en el espirociclo	383,3	0,85 (Fórmico)
206	 N⁵-((1R*,2R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)-N³-metil-1-((S)-1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	343,2	0,78 (pH elevado)

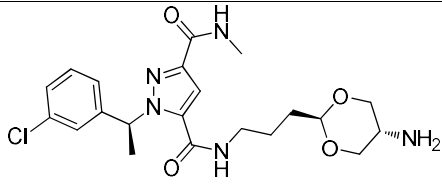
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a la del Ejemplo 88:

Ejemplo Número	Nombre y estructura	[MH ⁺]	Tr (min)
207	 1-((S)-1-(3-fluorofenil)etil)-N⁵-((1R,3S,5S,6r)-3-hidroxi-biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	387,6	0,89 (pH elevado)

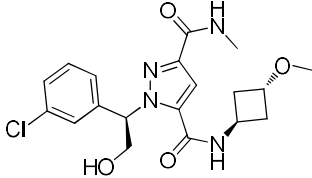
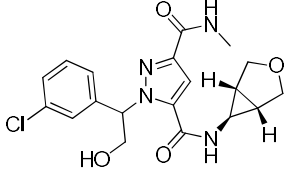
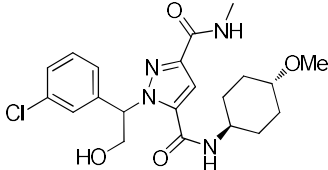
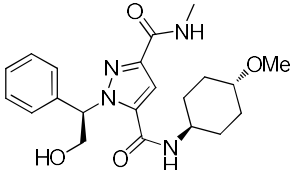
Ejemplo Número	Nombre y estructura	[MH ⁺]	Tr (min)
208	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-(<i>m</i>-tolil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	383,6	0,92 (pH elevado)
209	 1-((<i>S</i>)-1-(3-fluorofenil)etil)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	387,6	0,86 (pH elevado)
210	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>[*])-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	437,2	0,99 (Fórmico)

Ejemplo Número	Nombre y estructura	[MH ⁺]	Tr (min)
211	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-(<i>m</i>-tolil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	383,5	0,89 (HpH)
212	 1-((<i>S</i>)-1-(3-clorofenil)etil)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>[*],2<i>R</i>[*])-2-(hidroximetil)ciclopropil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	377,1	0,87 (HpH)

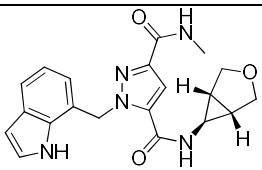
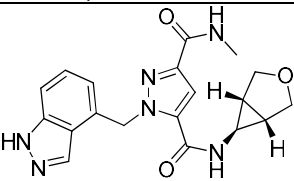
El siguiente ejemplo se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 74:

Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
213	 <i>N</i>⁵-(3-((2<i>r</i>,5<i>S</i>)-5-amino-1,3-dioxan-2-il)propil)-1-((<i>S</i>)-1-(3-clorofenil)etil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	450,6	0,91 (pH elevado)

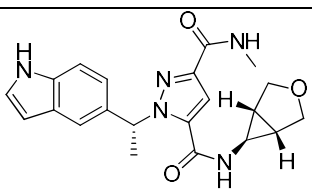
5 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a la del Ejemplo 75:

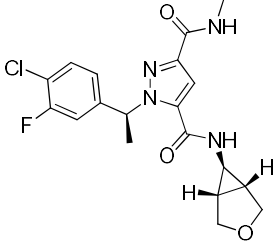
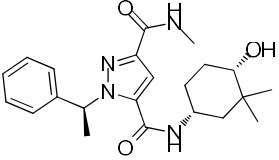
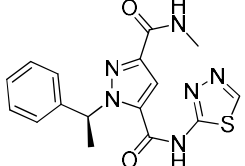
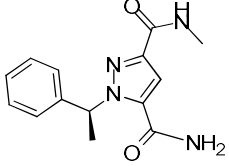
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
214	 1-((<i>R</i>)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl)-<i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,3<i>R</i>)-3-metoxiciclobutil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	407,2	0,85 (pH elevado)
215	 (+/-)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-(1-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	405,5	0,84 (pH elevado)
216	 (+/-)-1-(1-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl)-<i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-metoxiciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	435,2	0,90 (pH elevado)
217	 1-((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-feniletil)-<i>N</i>⁵-((1<i>r</i>,4<i>R</i>)-4-metoxiciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	401,4	0,79 (Fórmico)

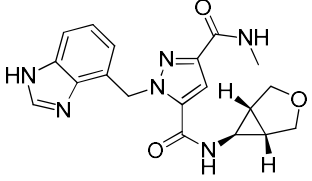
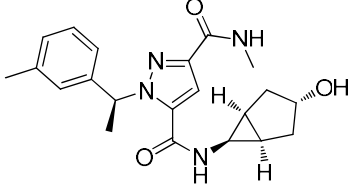
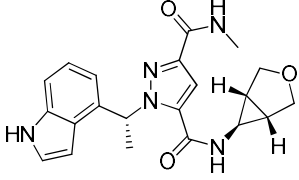
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a la del Ejemplo 86:

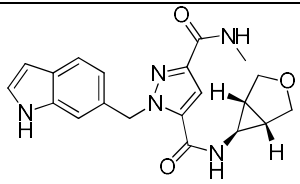
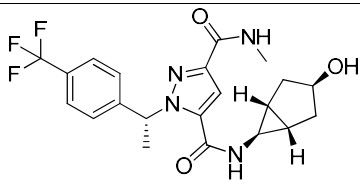
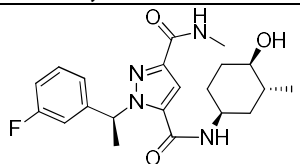
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
218	 1-((1<i>H</i>-indol-7-il)metil)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	380,3	0,89 (Fórmico)
219	 1-((1<i>H</i>-indazol-4-il)metil)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	381,3	0,66 (Fórmico)

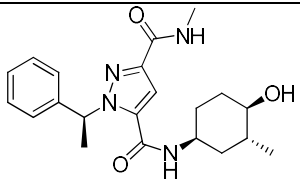
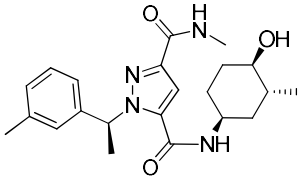
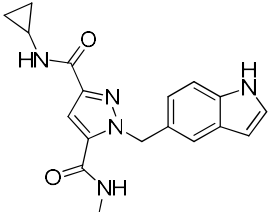
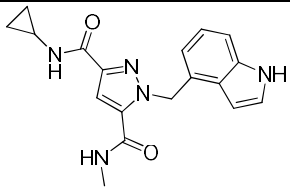
Los ejemplos 220-261 se prepararon de una manera análoga a la de los ejemplos descritos anteriormente.

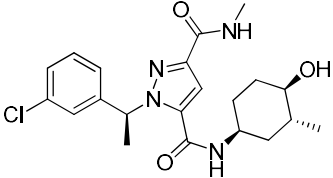
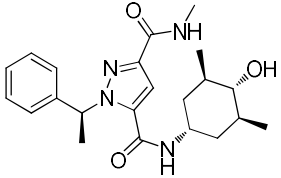
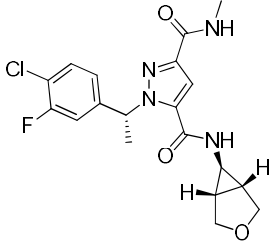
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
220	 1-((<i>R</i>[*])-1-(1<i>H</i>-indol-5-il)etil)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	416,2 [M+Na]	0,80 (Fórmico)

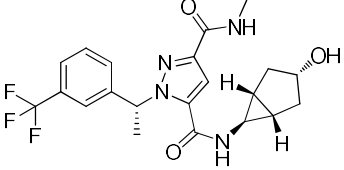
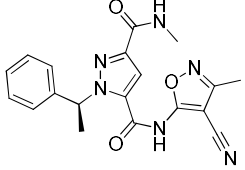
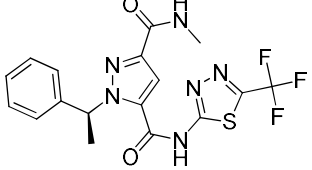
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
221	 N⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-((<i>S</i>[*])-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-N³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	407,3	0,98 (Fórmico)
222	 N⁵-((1<i>R</i>[*],4<i>S</i>[*])-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)-N³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	399,1	1,01 (pH elevado)
223	 (<i>S</i>)-N³-metil-1-(1-feniletil)-N⁵-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	357,0	0,90 (Fórmico)
224	 (<i>S</i>)-N³-metil-1-(1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	273,2	0,77 (Fórmico)

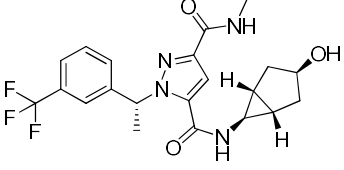
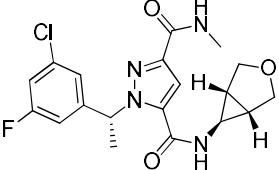
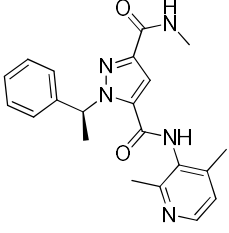
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
225	 1-((1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-4-il)metil)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	365,4	0,67 (pH elevado)
226	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>s</i>)-3-hidroxi-bicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-(<i>m</i>-tolil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	383,6	0,98 (pH elevado)
227	 1-((<i>R</i>)-1-(1<i>H</i>-indol-4-il)etil)-<i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	392,5	0,80 (Fórmico)

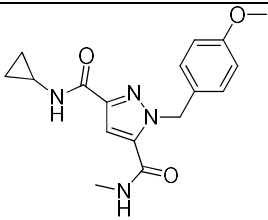
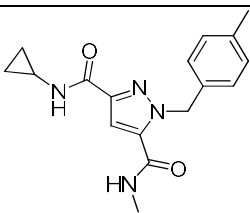
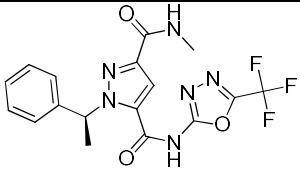
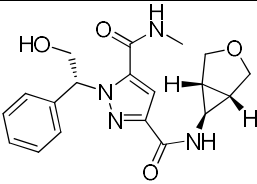
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
228	 1-((1<i>H</i>-indol-6-il)metil)-<i>N</i>⁵- ((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3- oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³- metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5- dicarboxamida	378,3 [M-H]	0,80 (pH elevado)
229	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3- hidroxibicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³- metil-1-((<i>R</i>[*])-1-(4- (trifluorometil)fenil)etil)-1<i>H</i>- pirazol-3,5-dicarboxamida	437,2	0,94 (Fórmico)
230	 1-((<i>S</i>)-1-(3-fluorofenil)etil)-<i>N</i>⁵- ((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-hidroxi-3- metilciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>- pirazol-3,5-dicarboxamida	403,6	0,97 (pH elevado)

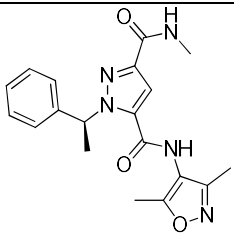
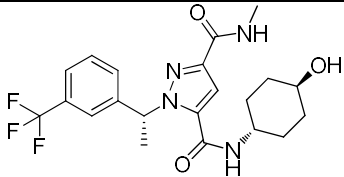
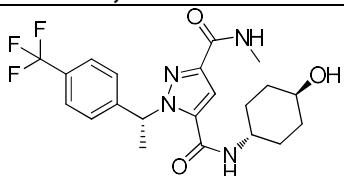
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
231	 <i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	385,3	0,91 (Fórmico)
232	 <i>N</i>⁵-((1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>S</i>)-1-(<i>m</i>-tolil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	399,6	1,00 (pH elevado)
233	 1-((1<i>H</i>-indol-5-il)metil)-<i>N</i>³-ciclopropil-<i>N</i>⁵-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	338,2	1,70 (Fórmico)
234	 1-((1<i>H</i>-indol-4-il)metil)-<i>N</i>³-ciclopropil-<i>N</i>⁵-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	338,2	1,67 (Fórmico)

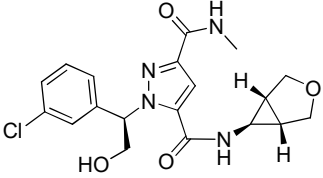
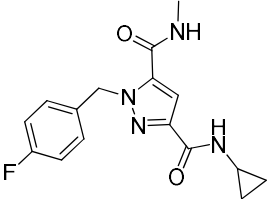
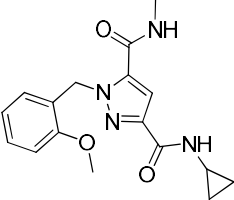
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
235	 1-((S)-1-(3-clorofenil)etil)-N⁵-((1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metilciclohexil)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	419,3/420,4	1,02 (Fórmico)
236	 N⁵-((1s,3R,4S,5S)-4-hidroxi-3,5-dimetilciclohexil)-N³-metil-1-((S)-1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	399,6	1,02 (pH elevado)
237	 N⁵-((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((R*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-N³-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	407,3	0,98 (Fórmico)

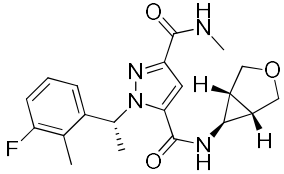
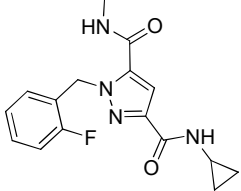
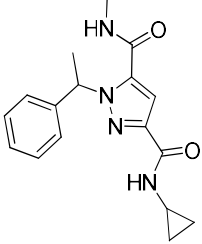
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
238	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>R</i>[*])-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	437,2	0,96 (Fórmico)
239	 (<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-(4-ciano-3-metilisoxazol-5-il)-<i>N</i>³-metil-1-(1-feniletíl)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	379,0	1,00 (Fórmico)
240	 (<i>S</i>)-<i>N</i>³-metil-1-(1-feniletíl)-<i>N</i>⁵-(5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	425,0	1,20 (Fórmico)

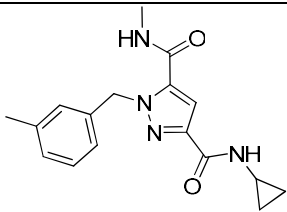
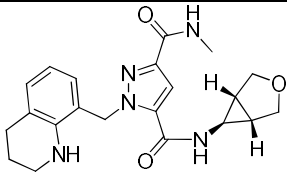
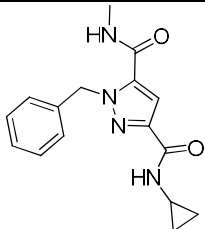
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
241	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((<i>R</i>[*])-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	437,2	0,93 (Fórmico)
242	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((<i>R</i>[*])-1-(3-cloro-5-fluorofenil)etil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	407,3	1,00 (Fórmico)
243	 (<i>S</i>)-<i>N</i>⁵-(2,4-dimetilpiridin-3-il)-<i>N</i>³-metil-1-(1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	378,1	0,62 (Fórmico)

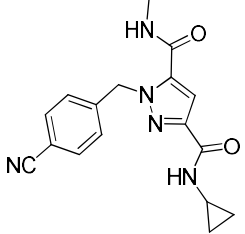
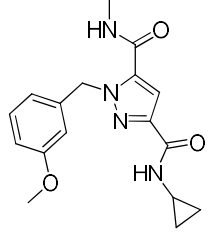
Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
244	 <i>N</i>³-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)- <i>N</i>⁵-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5- dicarboxamida	329,2	1,84 (Fórmico)
245	 <i>N</i>³-ciclopropil-<i>N</i>⁵-metil-1-(4- metilbencil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5- dicarboxamida	313,1	6,68 (procedimiento TFA 15 min)
246	 (<i>S</i>)-<i>N</i>³-metil-1-(1-feniletil)-<i>N</i>⁵-(5- (trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2- il)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	409,0	1,05 (Fórmico)
247	 <i>N</i>³-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3- oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((<i>R</i>)- 2-hidroxi-1-feniletil)-<i>N</i>⁵-metil-1<i>H</i>- pirazol-3,5-dicarboxamida	371,3	0,68 (Fórmico)

Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
248	 (S)-N⁵-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N³-metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	368,0	0,95 (Fórmico)
249	 N⁵-((1<i>r</i>,4<i>R</i>)-4-hidroxiciclohexil)-N³-metil-1-((<i>R</i>[*])-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	439,3	0,95 (Fórmico)
250	 N⁵-((1<i>r</i>,4<i>R</i>)-4-hidroxiciclohexil)-N³-metil-1-((<i>R</i>[*])-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida	439,3	0,95 (Fórmico)

Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
251	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((<i>R</i>[*])-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	405,5	0,83 (pH elevado)
252	 <i>N</i>³-ciclopropil-1-(4-fluorobencil)-<i>N</i>⁵-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	317,2	1,86 (Fórmico)
253	 <i>N</i>³-ciclopropil-1-(2-metoxibencil)-<i>N</i>⁵-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	329,2	1,78 (Fórmico)

Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
254	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)-1-((<i>R</i>[*])-1-(3-fluoro-2-metilfenil)etil)-<i>N</i>³-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	387,2	0,92 (Fórmico)
255	 <i>N</i>³-ciclopropil-1-(2-fluorobencil)-<i>N</i>⁵-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	317,1	1,80 (Fórmico)
256	 (+/-)-<i>N</i>³-ciclopropil-<i>N</i>⁵-metil-1-(1-feniletil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	313,2	1,92 (Fórmico)

Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH ⁺]	Tr (min)
257	 <i>N</i>³-ciclopropil-<i>N</i>⁵-metil-1-(3-metilbencil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	339,2	1,93 (Fórmico)
258	 <i>N</i>⁵-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-<i>N</i>³-metil-1-((1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-il)metil)-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	396,2	0,92 (pH elevado)
259	 1-bencil-<i>N</i>³-ciclopropil-<i>N</i>⁵-metil-1<i>H</i>-pirazol-3,5-dicarboxamida	395,3	3,83 (Procedimiento fórmico 10 min)

Ejemplo Número	Estructura y nombre	[MH⁺]	Tr (min)
260	 1-(4-cianobencil)-N³-ciclopropil- N⁵-metil-1H-pirazol-3,5- dicarboxamida	324,1	1,71 (Fórmico)
261	 N³-ciclopropil-1-(3-metoxibencil)- N⁵-metil-1H-pirazol-3,5- dicarboxamida	329,1	6,35 (procedimiento TFA 15 min)

DATOS BIOLÓGICOS

Los compuestos de fórmula (I) se pueden analizar en uno o más de los siguientes ensayos:

5

Ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET)

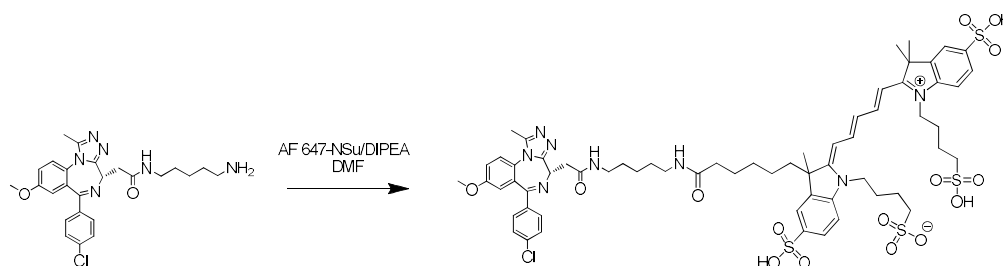
La unión de bromodominio se evaluó utilizando un ensayo de competición de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Para posibilitar esta estrategia, se marcó una molécula pequeña que interactúa con pan-BET de alta afinidad con Alexa Fluor® 647, que es un colorante fluorescente del rojo lejano (Compuesto de referencia X). El compuesto de referencia X actúa como un indicador de unión de bromodominio y es el

10

componente fluoróforo aceptor del par de TR-FRET. Se utilizó quelato de europio conjugado con un anticuerpo anti-6*His como fluoróforo donante del par de TR-FRET. El anticuerpo anti-6*His se une selectivamente a un epítipo de purificación de seis histidinas añadido al extremo amino de cada una de las construcciones BET de proteínas de bromodominio en tándem utilizadas en este estudio. Se genera una señal TR-FRET cuando los fluoróforos donante y aceptor están muy cerca, entre 20-80 Å, lo que es posible en este ensayo gracias a la unión del compuesto de referencia X a la proteína de bromodominio.

- 10 Compuesto de referencia X: 4-((Z)-3-(6-((5-(2-((4S)-6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)acetamido)pentil)amino)-6-oxohexil)-2-((2E,4E)-5-(3,3-dimetil-5-sulfo-1-(4-sulfobutil)-3H-indol-1-ilo-2-il)penta-2,4-dien-1-iliden)-3-metil-5-sulfoindolin-1-il)butano-1-sulfonato)

15



20

A una solución de *N*-(5-aminopentil)-2-((4S)-6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)acetamida (para una preparación, véase el compuesto de referencia J, documento WO2011/054848A1, 1,7 mg, 3,53 µmol) en DMF (40 µl) se le añadió una solución de AlexaFluor647-ONSu (2,16 mg, 1,966 µmol) también en DMF (100 µl). La mezcla se basificó con DIPEA (1 µl, 5,73 µmol) y se agitó durante una noche en un mezclador vorticial.

25

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El sólido se disolvió en MeCN/agua/AcOH (5/4/1, <1 ml), se filtró y se aplicó a una columna preparativa Phenomenex Jupiter C18 y se eluyó con el siguiente gradiente (A = ácido

trifluoroacético al 0,1 % en agua, B= TFA al 0,1 %/MeCN al 90 %/agua al 10 %):

Caudal = 10 ml/min, AU = 20/10(214 nm):

5-35 %, t= 0 min: B = 5 %; t= 10 min: B = 5 %; t= 100 min: B = 35 %; t= 115 min: B
5 = 100 % (grad. de sep.: 0,33 %/min)

El componente principal se eluyó en el intervalo de 26-28 % de B pero parecía estar
compuesto por dos picos. La fracción intermedia (F1.26) que debe contener
"ambos" componentes se analizó mediante HPLC analítica (Sphersorb ODS2, de
10 1 % a 35 % durante 60 min): un componente único eluyendo al 28 % de B.

Las fracciones F1.25/26 y 27 se combinaron y se evaporaron a sequedad. Se
transfirieron con DMF, se evaporaron a sequedad, se trituraron con éter seco y el
sólido de color azul se secó durante una noche a <0,2 mbar: 1,54 mg.

15

HPLC analítica (Sphersorb ODS2, del 1 a 35 % de B durante 60 min): MSM10520-
1: $[M+H]^+$ (osc): 661,8/-correspondiente con M-29. Esto equivale a $[(M+2H)/2]^+$ para
una masa calculada de 1320,984 que es M-29. Esto se produce de forma estándar
con el colorante Alexa Fluor 647 y representa una pérdida teórica de dos grupos
20 metileno en las condiciones del espectrómetro de masas.

Principio del ensayo: Con el fin de generar una señal TR-FRET, se excita el
fluoróforo donante mediante láser a una λ de 337 nm, que posteriormente conduce
a la emisión a una λ de 618 nm. En caso de que el fluoróforo aceptor esté muy
25 cerca, puede producirse una transferencia de energía, que da lugar a la emisión de
Alexa Fluor® 647 a una λ de 665 nm. En presencia de un compuesto competidor,
el compuesto de referencia X puede desplazarse de la unión al bromodominio. Si
se produce el desplazamiento, el fluoróforo aceptor ya no está cerca del fluoróforo
donante, lo que impide la transferencia de energía fluorescente y, posteriormente,

una pérdida de emisión de Alexa Fluor® 647 a una λ de 665 nm.

La competición de los compuestos de fórmula (I) con el compuesto de referencia X por la unión con la familia BET (BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT) se evaluó utilizando

5 truncados de proteínas que abarcaban tanto el bromodominio 1 (BD1) como el bromodominio 2 (BD2). Para controlar la unión diferencial a BD1 o BD2, se efectuaron mutaciones de restos individuales de tirosinas clave a alanina en los bolsillos de unión a acetil lisina. Para validar esta estrategia, se produjo una proteína de dominio en tándem mutante de doble resto para cada uno de los

10 miembros de la familia BET. Utilizando una estrategia de polarización de fluorescencia, se determinaron las afinidades de unión para cada uno de los mutantes sencillos y dobles para el compuesto de referencia X. Las afinidades de las proteínas en tándem dobles mutantes para el compuesto de referencia X se redujeron enormemente en comparación con las proteínas BET en tándem de tipo

15 silvestre no mutadas (reducción de K_d de >1000 veces). Las afinidades de las proteínas del bromodominio en tándem mutantes simples para el compuesto de referencia X fueron equipotentes con la proteína BET no mutada correspondiente. Estos datos demostraron que las mutaciones sencillas de tirosina a alanina reducen la K_d de la interacción entre el bromodominio mutado y el compuesto de referencia

20 X en > 1000 veces. En el ensayo de competición de TR-FRET, se usó el compuesto de referencia X a una concentración equivalente a la K_d para el bromodominio no mutado, lo que garantiza que no se detecte unión al bromodominio mutado.

Producción de proteínas: Los bromodominios humanos recombinantes [(BRD2 (1-473) (Y113A) y (Y386A), BRD3 (1-435) (Y73A) y (Y348A) BRD4 (1-477) (Y97A) y (Y390A) y BRDT (1-397) (Y66A) y (Y309A)] se expresaron en células de *E. coli* (en

25 el vector pET15b para BRD2/3/4 y en el vector pET28a para BRDT) con un marcador de 6-His en el N-terminal. El sedimento de bromodominio marcado con His se resuspendió en HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 300 mM, imidazol 10 mM y

cóctel inhibidor de proteasa 1 µl/ml y se extrajo de las células de *E. coli* usando ultrasonidos y se purificó usando una columna de alto rendimiento de níquel-sefara, las proteínas se lavaron y luego se eluyeron con un gradiente lineal de imidazol 0-500 mM con tampón HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, imidazol 500 mM, a lo largo de 20 volúmenes de columna. La purificación final se completó con una columna de exclusión por tamaño de grado prep. Superdex 200. La proteína purificada se almacenó a -80 °C en HEPES 20 mM, pH 7,5 y NaCl 100 mM. La identidad de la proteína se confirmó mediante impronta de masa del péptido y el peso molecular predicho se confirmó por espectrometría de masas.

10

Protocolo para ensayos de competición de Bromodominio BRD2, 3, 4 y T, BD1 +

BD2 mutante TR-FRET: Todos los componentes del ensayo se disolvieron en composición tampón de HEPES 50 mM a pH 7,4, NaCl 50 mM, glicerol al 5 %, DTT 1 mM y CHAPS 1 mM. El compuesto de referencia X se diluyó en tampón de ensayo

15 que contenía proteína de bromodominio en tándem mutante simple 20 nM, hasta una concentración equivalente a 2*Kd para este bromodominio. Se añadió la solución que contiene bromodominio y compuesto de referencia X a las diluciones de respuesta a la dosis del compuesto de ensayo o vehículo de DMSO (se usa un máximo de DMSO al 0,5 % en este ensayo) en placas de microtitulación de color negro de bajo volumen Greiner de 384 pocillos y posteriormente se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió un volumen igual de quelato de europio anti-6*His 3 nM a todos los pocillos, seguido de una incubación adicional de 30 minutos a temperatura ambiente. La TR-FRET se detectó usando un lector de placas Perkin Elmer multimodal, mediante la excitación del fluoróforo donante a una λ de 337 nm y posteriormente, después de un retraso de 50 µs, midiendo la emisión de los fluoróforos donante y aceptor a una λ de 615 nm y a una λ de 665 nm, respectivamente. Para controlar estos ensayos, se incluyeron 16 réplicas de cada uno de los ensayos de TR-FRET no inhibidos (vehículo de DMSO) e inhibidos (10 * Cl₅₀ del Ejemplo 11 del documento WO 2011/054846A1) en cada placa de

25

microtitulación.

Posteriormente, se aplicó un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente forma:

$$y = a + ((b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d))$$

En el que "a" es el mínimo, "b" es la pendiente de Hill, "c" es el pCl₅₀ y "d" es el máximo.

- 10 Todos los compuestos (ejemplos) se analizaron en los ensayos de TF-FRET de BRD4 BD1 y BRD4 BD2 como se han descrito anteriormente. Los expertos en la materia reconocerán que los ensayos de unión *in vitro* y los ensayos basados en células para la actividad funcional, están sujetos a variabilidad experimental. Por consiguiente, debe entenderse que los valores de pCl₅₀ dados a continuación son
- 15 solo a modo de ejemplo. Los valores de pCl₅₀ se expresan como unidades log₁₀.

Se observó que todos los ejemplos, con la excepción de los ejemplos 131, 242 – 247 y 249 - 261, tenían un pCl₅₀ ≥ 5,0 en al menos un ensayo descrito anteriormente.

20

Se observó que los ejemplos 94, 96, 102, 106, 108-110, 112, 114, 132, 135, 135, 136, 137, 229, 233, 234, 236 - 241 y 248 tenían un pCl₅₀ ≥ 5,0 y < 6,0 en el ensayo de BRD4 BD2.

- 25 Se observó que todos los demás compuestos tenían un pCl₅₀ ≥ 6,0 y < 8,0 en el ensayo de BRD4 BD2. En particular, Se observó que el ejemplo 1 tenía un pCl₅₀ de 7,2 en el ensayo de BRD4 BD2; Se observó que el ejemplo 2 tenía un pCl₅₀ de 7,1 en el ensayo de BRD4 BD2; Se observó que el ejemplo 3 tenía un pCl₅₀ de 7,5 en el ensayo de BRD4 BD2; Se observó que el ejemplo 139 tenía un pCl₅₀ de 7,4 en

el ensayo de BRD4 BD2.

Cálculo de selectividad para BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1

La selectividad para BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1 se calculó de la siguiente manera:

5

$$\text{Selectividad} = \text{pCl}_{50} \text{ de BRD4 BD2} - \text{pCl}_{50} \text{ de BRD4 BD1}$$

Se observó que todos los ejemplos, con la excepción de los ejemplos 114, 116, 131, 134, 136-138 and 238 – 261, tenían una selectividad por BRD4 BD2 sobre
10 BRD4 BD1 de ≥ 1 unidad log en al menos uno de los ensayos de TR-FRET descritos anteriormente y por lo tanto, son al menos 10 veces más selectivos para BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1.

Se observó que los ejemplos 1 - 91, 139 - 219 tenían una selectividad para BRD4
15 BD2 sobre BRD4 BD1 de ≥ 2 unidades log en al menos uno de los ensayos de TR-FRET descritos anteriormente y por lo tanto, son al menos 100 veces más selectivos para BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1.

Se observó que el ejemplo 1 tenía una selectividad para BRD4 BD2 sobre BRD4
20 BD1 de 2,8 unidades log en al menos uno de los ensayos de TR-FRET descritos anteriormente.

Se observó que el ejemplo 2 tenía una selectividad para BRD4 BD2 sobre BRD4
BD1 de 3,0 unidades log en al menos uno de los ensayos de TR-FRET descritos
25 anteriormente.

Se observó que el ejemplo 3 tenía una selectividad para BRD4 BD2 sobre BRD4
BD1 de 3,0 unidades log en al menos uno de los ensayos de TR-FRET descritos
anteriormente.

Se observó que el ejemplo 139 tenía una selectividad para BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1 de 3,0 unidades log en al menos uno de los ensayos de TR-FRET descritos anteriormente.