

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 944**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.11.2013 PCT/IB2013/059846**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14068527**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2013 E 13792494 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2914586**

54 Título: **Inhibidores de tirosina cinasa de Bruton**

30 Prioridad:

**02.11.2012 US 201261721920 P**

**04.03.2013 US 201361772028 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**21.07.2017**

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)  
235 East 42nd Street  
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**SPRINGER, JOHN ROBERT;  
DEVADAS, BALEKUDRU;  
GARLAND, DANNY JAMES;  
GRAPPERHAUS, MARGARET LANAHAN;  
HAN, SEUNGIL;  
HOCKERMAN, SUSAN LANDIS;  
HUGHES, ROBERT OWEN;  
SAIAH, EDDINE;  
SCHNUTE, MARK EDWARD;  
SELNESS, SHAUN RAJ;  
WALKER, DANIEL PATRICK;  
WAN, ZHAO-KUI;  
XING, LI;  
ZAPF, CHRISTOPH WOLFGANG y  
SCHMIDT, MICHELLE, ANN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 625 944 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de tirosina cinasa de Bruton

**Antecedentes**

5 La señalización a través del receptor de células B (BCR) puede dar lugar a una serie de resultados biológicos dependiendo, en parte, del estado de desarrollo de la célula B. Una señalización defectuosa a través del BCR puede provocar la desregulación de la función de la célula B y/o la formación de auto-anticuerpos que pueden dar lugar a las enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Los agentes terapéuticos, tales como Rituxan, que eliminan a las células B son eficaces en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como la artritis reumatoide. La

10 La tirosina cinasa de Bruton (BTK) es un miembro de la familia TEC de cinasas y es un regulador del desarrollo, la activación, la señalización y la supervivencia de las células B. BTK se encuentra aguas abajo del BCR. En seres humanos, la mutación de BTK provoca agammaglobulinemia ligada a X, que desemboca en un sistema inmunitario comprometido, maduración alterada de las células B, niveles de células B periféricas reducidos y movilización de calcio reducida después de la estimulación a través del BCR. Se han obtenido pruebas adicionales del papel de BTK en las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias utilizando tanto modelos de ratón con supresión génica de

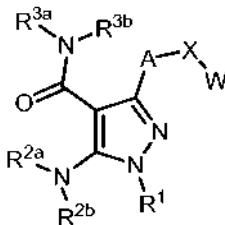
15 BTK como inhibidores farmacológicos. Además de en células B, BTK se expresa en varios tipos celulares diferentes que pueden contribuir a la enfermedad, por ejemplo: mastocitos, basófilos, neutrófilos, monocitos y osteoclastos. Desde este punto de vista, es evidente que los inhibidores de BTK deberían proporcionar un beneficio terapéutico sustancial para los pacientes afectados de, por ejemplo: esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, artritis reumatoide, LES, púrpura trombocitopénica idiopática, miastenia grave, rinitis alérgica, síndrome de Sjögren, linfoma de células B y leucemia.

**Sumario**

En el presente documento se describen inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK). También se describen en el presente documento procedimientos para sintetizar dichos inhibidores, procedimientos para usar dichos inhibidores en el tratamiento de enfermedades, incluyendo enfermedades en las que la inhibición de BTK

25 proporciona beneficio terapéutico a un paciente que tenga la enfermedad. Además, se describen formulaciones farmacéuticas que incluyen un inhibidor de BTK.

Los compuestos descritos en el presente documento incluyen aquellos que tienen una estructura de Fórmula (I) y sales, solvatos, ésteres, ácidos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En particular, se describen compuestos representados por la Fórmula (I):



(I)

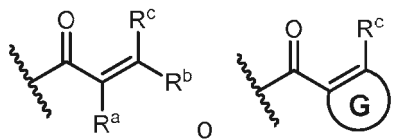
30 o una sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente del mismo, en el que

A es arileno, heteroarileno de 5 miembros o heteroarileno de 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R<sup>6</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

35 X es O, S, C(=O), CH(OR<sup>4</sup>) o C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>).

W es arilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R<sup>7</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo saturado de 4-6 miembros, halo, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); R<sup>1</sup> es un heterociclo que contiene nitrógenos de 4-8 miembros sustituido en dicho nitrógeno con R y además, sustituido opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

40 R es ciano, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),



R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

5 R<sup>a</sup> es hidrógeno, halo, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10 R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), C(=O)R<sup>d</sup> y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R<sup>f</sup>, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y arilo; o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> tomados junto con el carbono al que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R<sup>f</sup>, seleccionados independientemente entre el grupo que

consiste en halo, hidroxilo, N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y arilo;

R<sup>d</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub> o arilo;

15 R<sup>e</sup> se selecciona independientemente para cada aparición a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o ambos R<sup>e</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4-7 miembros; y

G es un carbociclilo de 5-7 miembros o un heterociclilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R<sup>f</sup>, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y arilo.

20 En un aspecto más se proporcionan composiciones farmacéuticas, que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto o compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente del mismo. En determinadas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen además un diluyente, excipiente y/o aglutinante farmacéuticamente aceptable.

25 Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para tratar un sujeto que sufre un trastorno médico. El procedimiento comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente del mismo. Puede tratarse un gran número de trastornos usando los compuestos descritos en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar un cáncer, un trastorno inmune o un trastorno inflamatorio, tales como artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad crónica del injerto contra huésped, enfermedad aguda del injerto contra huésped, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad celíaca, púrpura trombocitopénica trombótica idiopática, miastenia grave, síndrome de Sjögren, escleroderma, colitis ulcerosa, asma, hiperplasia epidermal y otros trastornos médicos descritos en el presente documento.

35 Otros objetos, características y ventajas de los procedimientos y composiciones descritas en el presente documento resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, mientras se indican las realizaciones específicas, se dan solo a modo de ilustración, ya que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y ámbito de la presente divulgación resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de esta descripción detallada.

#### 40 **Descripción detallada**

La invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas, compuestos para su uso para inhibir la actividad de BTK y para usos terapéuticos de los mismos y composiciones farmacéuticas. La práctica de la presente invención emplea, a menos que se indique de otro modo, técnicas convencionales de química orgánica, farmacología, biología molecular (incluyendo técnicas recombinantes), biología celular, bioquímica e inmunología. Dichas técnicas se explican en las referencias, tal como en "Comprehensive Organic Synthesis" (B.M. Trost e I. Fleming, eds., 1991-1992); "Handbook of experimental immunology" (D.M. Weir y C.C. Blackwell, eds.); "Current protocols in molecular biology" (F.M. Ausubel y col., eds., 1987 y actualizaciones periódicas); y "Current protocols in immunology" (J.E. Coligan y col., eds., 1991).

50 Los encabezados de cada sección usados en el presente documento tienen únicamente fines organizativos y no deben interpretarse como limitantes de la materia objeto descrita. Todos los documentos o partes de documentos citados en la solicitud, incluyendo, pero sin limitación, solicitudes de patente, artículos, libros, manuales y tratados se incorporan expresamente al presente documento por referencia en su totalidad para cualquier fin.

En las secciones se exponen varios aspectos de la invención; sin embargo, los aspectos de la invención descritos en una sección particular no deben limitarse a cualquier sección particular. Además, cuando una variable no va

acompañada de una definición, prevalecerá la definición anterior de la variable.

### **Definiciones**

5 Debe entenderse que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son únicamente ilustrativas y explicativas y no constituyen una restricción para cualquier materia objeto reivindicada. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural, a menos que se indique específicamente lo contrario. Cabe destacar que, tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas del singular "un", "uno", "una" y "el" o "la" incluyen referencias al plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "incluyendo", así como otras formas, tales como "incluir", "incluye", e "incluido", no es limitante.

10 Debe entenderse que los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento no se encuentran limitados a la metodología particular, los protocolos, las líneas celulares, las construcciones y los reactivos descritos en el presente documento y como tales, pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento tiene como objeto describir solo realizaciones particulares y no pretende limitar el alcance de los procedimientos y las composiciones descritas en el presente documento, que estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

15 La expresión "tirosina cinasa de Bruton", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la tirosina cinasa de Bruton de *Homo sapiens*, tal como se divulga, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 6.326.469 (n.º de Referencia de GenBank Np.sub.--000052).

20 La expresión "homólogo de tirosina cinasa de Bruton", tal como se usa en el presente documento, se refiere a ortólogos de la tirosina cinasa de Bruton, por ejemplo, los ortólogos de ratón (n.º de Referencia de GenBank AAB47246), perro (n.º de Referencia de GenBank XP.sub.--549139), rata (n.º de Referencia de GenBank NP.sub.--001007799), pollo (n.º de Referencia de GenBank NP.sub.--989564), o pez cebra (n.º de Referencia de GenBank XP.sub.--698117) y proteínas de fusión de cualquiera de los anteriores que muestren actividad cinasa hacia uno o más sustratos de la tirosina cinasa de Bruton.

25 La expresión "cisteína homóloga", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto de cisteína encontrado en una posición de secuencia que se homóloga a la de la cisteína 481 de la tirosina cinasa de Bruton, como se define en el presente documento. Por ejemplo, la cisteína 482 es la cisteína homóloga del ortólogo de rata de la tirosina cinasa de Bruton; la cisteína 479 es la cisteína homóloga del ortólogo de pollo; y la cisteína 481 es la cisteína homóloga del ortólogo de pez cebra. En otro ejemplo, la cisteína homóloga de TXK, un miembro de la familia de Tec cinasa relacionado con la tirosina de Bruton, es Cys 350. Otros ejemplos de cinasas que tienen cisteínas homólogas se muestran en la Fig. 1 de la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2012/252822, que se incorpora al presente documento por referencia. Véanse también los alineamientos de secuencia de tirosina cinasa (TK) publicados en la World Wide Web en [kinase.com/human/kinome/phylogeny.html](http://kinase.com/human/kinome/phylogeny.html).

30 La expresión "inhibidor de BTK", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un inhibidor de BTK que puede formar un enlace covalente con un resto de aminoácido de BTK. En una realización, el inhibidor de BTK puede formar un enlace covalente con un resto de Cys de BTK.

35 El término "modular", tal como se usa en el presente documento, significa interactuar con una diana ya sea de manera directa o indirecta para alterar la actividad de la diana, que incluyen, solo a modo de ejemplo, potenciar la actividad de la diana, inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana o prolongar la actividad de la diana.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "modulador" se refiere a un compuesto que altera una actividad de una molécula. Por ejemplo, un modulador puede provocar un aumento o una reducción en la magnitud de una actividad concreta de una molécula en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. En determinadas realizaciones, un modulador es un inhibidor, que reduce la magnitud de una o más actividades de una molécula. En determinadas realizaciones, un modulador es un activador, que aumenta la magnitud de al menos una actividad de una molécula. En determinadas realizaciones, la presencia de un modulador da como resultado una actividad que no se produce en ausencia del modulador.

45 El término "heteroátomo" se refiere a un átomo distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos se seleccionen, de manera típica independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno, silicio y fósforo, pero no se limitan a estos átomos. En las realizaciones en las que dos o más heteroátomos están presentes, los dos o más heteroátomos pueden ser todos iguales entre sí, o algunos o todos los dos o más heteroátomos pueden ser, cada uno, diferentes de los otros.

50 El término "alquilo" se refiere a un sustituyente de hidrocarbilo, saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido de un hidrocarburo por la retirada de un hidrógeno) que contiene de uno a doce átomos de carbono. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo n-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo n-butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo), pentilo, isoamilo, hexilo y similares. Los términos "haloalquilo"

y "haloalcoxi" incluyen estructuras alquilo y alcoxi, respectivamente, en las que al menos un hidrógeno se reemplaza con un átomo de halógeno. En ciertas realizaciones, en las que dos o más átomos de hidrógeno se reemplazan con átomos de halógeno, los átomos de halógeno son todos iguales entre sí. En otras realizaciones, en las que dos o más átomos de hidrógeno se reemplazan con átomos de halógeno, los átomos de halógeno no son todos iguales entre sí.

El término "fluoroalquilo," como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo en el que al menos un hidrógeno se reemplaza con un átomo de flúor. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$  y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido por la retirada de un hidrógeno a partir de la molécula carbocíclica saturada y que tiene de tres a diez átomos de carbono. En una realización, un sustituyente cicloalquilo tiene de tres a diez átomos de carbono. El cicloalquilo puede ser un anillo individual, que típicamente contiene de 3 a 6 átomos en el anillo. Los Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Como alternativa, el cicloalquilo pueden ser 2 o 3 anillos condensados juntos, tales como biciclo[4.2.0]octano y decalinilo y también pueden denominarse como un "bicicloalquilo".

El término "arilo" se refiere a un sustituyente aromático que contiene un anillo o dos o tres anillos condensados. El sustituyente arilo puede tener de seis a dieciocho átomos de carbono. Como ejemplo, el sustituyente arilo puede tener de seis a catorce átomos de carbono. El término "arilo" puede referirse a sustituyentes, tales como fenilo, naftilo y antraceno. El término "arilo" también incluye sustituyentes, tales como fenilo, naftilo y antraceno que se condensan a un anillo carbocíclico  $\text{C}_{4-10}$ , tal como un anillo carbocíclico  $\text{C}_5$  o un  $\text{C}_6$ , o a un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que un grupo que tiene tal grupo arilo condensado como un sustituyente, está unido a un carbono aromático del grupo arilo. Cuando tal grupo arilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, están cada uno unido a un carbono aromático del grupo arilo condensado. El carbocíclico  $\text{C}_{4-10}$  condensado o el anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros puede sustituirse con halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$  o  $=\text{O}$ . Ejemplos de grupos arilo incluyen, por consiguiente, fenilo, naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (también conocido como "tetralinilo"), indenilo, isoindenilo, indanilo, antraceno, fenantrenilo, benzonaftalenilo (también conocido como "fenalenilo") y fluorenilo.

El término "arileno" se refiere a un radical bivalente formado por la retirada de un átomo de hidrógeno de un arilo, como se ha descrito anteriormente.

En algunos casos, el número de átomos en un sustituyente cíclico que contiene uno o más heteroátomos (es decir, heteroarilo o heterocicloalquilo) se indica mediante el prefijo "miembros A-B", en la que A es el mínimo y B es el número máximo de átomos que forman el resto cíclico del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, heterocicloalquilo de 5-8 miembros se refiere a un heterocicloalquilo que contiene de 5 a 8 átomos, que incluye uno o más heteroátomos, en el resto cíclico del heterocicloalquilo.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a OH.

El término "ciano" (también denominado como "nitrilo") significa CN.

Los términos "halógeno" y "halo" se refiere a flúor (que puede indicarse como F), cloro (que puede indicarse como Cl), bromo (que puede indicarse como Br) o yodo (que puede indicarse como I). En una realización, el halógeno es cloro. En otra realización, el halógeno es flúor. En otra realización, el halógeno es bromo.

Los términos "heterocicloalquilo" y "heterocicliilo" se usan intercambiabilmente y se refieren a un sustituyente obtenido por la retirada de un hidrógeno de una estructura de anillo saturado o parcialmente saturado, que contiene un total de 4 a 14 átomos en el anillo, en el que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros" significa que el sustituyente es un anillo individual con un total de 4 a 10 miembros. Un heterocicloalquilo como alternativa puede comprender 2 o 3 anillos condensados juntos, en el que al menos uno de tal anillo contiene un heteroátomo como un átomo del anillo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre). En un grupo que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, el átomo del anillo del sustituyente heterocicloalquilo que está unido al grupo puede ser uno de los heteroátomos o puede ser un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede ser el mismo anillo como el heteroátomo o heteroátomos o en el que el átomo de carbono de anillo puede ser un anillo diferente del heteroátomo o heteroátomos. De manera similar, si el sustituyente heterocicloalquilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede unirse al heteroátomo o heteroátomos, o puede unirse a un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede ser el mismo anillo como el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono de anillo puede ser un anillo diferente del heteroátomo o heteroátomos.

El término "heteroarilo" se refiere a un sustituyente obtenido por la retirada de un hidrógeno de una estructura de anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo en que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), con los restantes átomos en el anillo siendo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heteroarilo puede ser un anillo individual o 2 o 3 anillos condensados. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo

incluyen, pero sin limitación: sustituyentes del anillo de 6 miembros, tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; sustituyentes del anillo de 5 miembros, tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes del anillo condensado de 6/5 miembros, tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo y antranililo; y sustituyentes del anillo condensado de 6/6 miembros, tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente heteroarilo, el átomo del anillo del sustituyente heteroarilo que se une al grupo puede ser al menos un heteroátomo o puede ser un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede ser el mismo anillo como el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono de anillo puede ser un anillo diferente del al menos un heteroátomo. De manera similar, si el sustituyente heteroarilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede unirse al heteroátomo o puede unirse a un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede ser el mismo anillo como el heteroátomo o heteroátomos o en el que el átomo de carbono de anillo puede ser un anillo diferente del heteroátomo o heteroátomos. El término "heteroarilo" también incluye N-óxidos de piridilo y grupos que contienen un anillo de N-óxido de piridina.

El término "heteroarileno" se refiere a un radical bivalente formado por la retirada de un átomo de hidrógeno de un de un heteroarilo, como se ha descrito anteriormente.

Esta memoria descriptiva usa los términos "sustituyente", "radical," y "grupo" intercambiablemente.

Si un grupo de sustituyentes se describe colectivamente como que está opcionalmente sustituido por uno o más de una lista de sustituyentes, el grupo puede incluir: (1) sustituyentes insustituibles, (2) sustituyentes sustituibles que no se sustituyen por los sustituyentes opcionales, y/o (3) sustituyentes sustituibles que están sustituidos por uno o más de los sustituyentes opcionales.

Si se describe un sustituyente tal que "puede estar sustituido" o como que está opcionalmente sustituido con hasta un número particular de sustituyentes distintos del hidrógeno, ese sustituyente puede ser (1) no sustituido; o (2) sustituido por hasta ese número particular de sustituyentes que no son hidrógeno o hasta un número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, el que sea menor. Por lo tanto, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes distintos del hidrógeno, después, cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido con hasta tantos sustituyentes que no son hidrógeno como el heteroarilo tiene posiciones sustituibles. Para ilustrarlo, el tetrazolilo (que tiene solo una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un sustituyente distinto de hidrógeno. Para ilustrarlo además, si se describe un nitrógeno amino como que está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes que no son hidrógeno, después el nitrógeno estará opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes distintos de hidrógeno si el nitrógeno amino es un nitrógeno primario, mientras que el nitrógeno amino estará opcionalmente sustituido con hasta 1 sustituyente distinto de hidrógeno si el nitrógeno amino es un nitrógeno secundario.

Un prefijo unido a un sustituyente de múltiples grupos solo se aplica al primer resto. Para ilustrarlo, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos restos: alquilo y cicloalquilo. Por lo tanto, un prefijo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, significa que el resto alquilo del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el prefijo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no describe el resto cicloalquilo. Para ilustrarlo además, el prefijo "halo" en haloalcohalquilo indica que solo el resto alcoxi del sustituyente alcohalquilo está sustituido con uno o más halógeno sustituyentes. Si la sustitución de halógeno solo se produce en el resto alquilo, el sustituyente se describiría como "alcoxihaloalquilo". Si la sustitución de halógeno se produce tanto en el resto alquilo como en el resto alcoxi, el sustituyente se describiría como "haloalcoxihaloalquilo".

Como se usa en la presente memoria la expresión "Formula (I) y Fórmula (II)" puede denominarse como un "compuesto o compuestos de la invención." Tales términos también se definen para incluir todas las formas de los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) que incluyen hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos y metabolitos de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. Cuando el disolvente o agua está fuertemente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o agua está débilmente unido, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, la no estereoquímica será la química.

Un "metabolito" de un compuesto desvelado en el presente documento es un derivado de ese compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. La expresión "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. El término "metabolizado", como se usa en el presente documento, se refiere a la suma de los procedimientos (incluyendo, pero sin limitación, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas, tales como, reacciones de oxidación) por lo que una sustancia particular se cambia por un organismo. Por lo tanto, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidativas y reductoras mientras que la difosfato de uridina glucuronil transferasas cataliza la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos

5 sulfhidrilo libres. Puede obtenerse información adicional sobre el metabolismo de *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9<sup>a</sup> Edición, McGraH-will (1996). Los metabolitos de los compuestos desvelados en el presente documento pueden identificarse ya sea por administración de compuestos a un huésped y análisis de muestras de tejido del huésped, o por incubación de compuestos con células hepáticas in vitro y análisis de los compuestos resultantes. Ambos procedimientos son bien conocidos en la materia. En algunas realizaciones, se describen metabolitos de un compuesto se forman por procedimientos oxidativos y corresponden al correspondiente compuesto que contiene hidroxilo. En algunas realizaciones, se describe un compuesto que se metaboliza en metabolitos farmacológicamente activos.

10 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco precursor in vivo. Los profármacos, a menudo, son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el profármaco precursor. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles para la administración oral, mientras que el precursor no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco precursor. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco, sería un compuesto descrito en el presente documento, que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular, en la que la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad, pero que después se metaboliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula en la que la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo adicional de un profármaco podría ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido, en el que el péptido se metaboliza para revelar el resto activo. En determinadas realizaciones descritas, tras la administración in vivo, un profármaco se convierte químicamente a la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. En determinadas realizaciones descritas, un profármaco se metaboliza enzimáticamente por una o más etapas o procedimientos a la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, se modifica un compuesto farmacéuticamente activo, de manera que el compuesto activo se regenerará tras la administración in vivo. El profármaco puede diseñarse para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar efectos secundarios o toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de los procedimientos farmacodinámicos y del metabolismo del fármaco in vivo, los expertos en esta materia, una vez que se conoce un compuesto farmacéuticamente activo, puede diseñar profármacos del compuesto. (véase, por ejemplo, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392; Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, páginas 352-401, Saulnier y col., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, pág. 1985). En algunos casos, algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden ser un profármaco para otro derivado o compuesto activo.

35 Los profármacos, a menudo, son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el profármaco precursor. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles para la administración oral, mientras que el precursor no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco precursor. Los profármacos pueden diseñarse como derivados de fármacos reversibles, para uso como modificadores para mejorar el transporte de fármacos a tejidos específicos del sitio. En algunas realizaciones descritas, el diseño de un profármaco aumenta la solubilidad en agua eficaz. Véase, por ejemplo, Fedorak y col., *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed y col., *Gastroenterol.*, 106:405-413 (1994); Hochhaus y col., *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen y col., *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula y col., *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series; and Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

45 Los compuestos de la invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención se pueden representar en el presente documento usando una línea continua, una cuña sólida o una cuña punteada. El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se incluyen todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese átomo de carbono. El uso de una cuña sólida o punteada para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que sólo se pretende incluir el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de la invención puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos significa indicar que se pretende incluir todos los posibles estereoisómeros. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos de la invención puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea continua para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de una cuña sólida o punteada para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto significa indicar que una mezcla de diastereómeros está presente.

60 Los estereoisómeros de los compuestos de la invención incluyen isómeros cis y trans, isómeros ópticos, tales como enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales y tautómeros de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería; y mezclas de los mismos (tal como racematos y pares diastereoméricas). También se incluyen sales de adición de ácido o de adición de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o

racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Quando cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla o conglomerado racémico en el que dos formas de cristal se producen en cantidades equimolares, comprendiendo cada una un único enantiómero.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los indicados en las Fórmulas (I) y (II) en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no se limita a,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ . Se incorporan determinados compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) y Fórmula (II), por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en los ensayos de distribución en tejidos de fármaco y/o sustrato. Tritiado, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida in vivo o necesidad de una dosificación inferior y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente, la invención puede prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones a continuación, por la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos de esta invención pueden usarse en forma de sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto en particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tal como estabilidad farmacéutica mejorada en diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, también puede usarse una sal de un compuesto como ayuda en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto.

Quando se pretende administrar una sal a un paciente (en oposición a, por ejemplo, que se utilice en un contexto in vitro), la sal preferentemente es farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada combinando un compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (II) con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, generalmente se considera adecuado para consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad acuosa con relación al compuesto original. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales incluidas en la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención cuando sea posible incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos, tales como ácidos acético, benzenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados generalmente incluyen, pero sin limitación, a clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos.

Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido  $\beta$ -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalesulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato y undecanoato.

Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, es decir, sales sódicas o potásicas; sales de metal alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, se forman sales de bases a partir de bases que forman sales no tóxicas, que incluyen aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y sales de cinc.

Las sales orgánicas pueden prepararse a partir de sales de aminas secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-benciletildiamina, clorprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina,



meqlumina (N-metilglucamina) y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (es decir, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (es decir, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (es decir, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

En una realización, también pueden formarse las hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

### Compuestos

En la siguiente descripción de compuestos de BTK adecuados para su uso en los procedimientos descritos en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, se emplean procedimientos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de las competencias normales de la materia. Además, se conocen en la materia secuencias de ácido nucleico y de aminoácidos para BTK (por ejemplo, BTK humana), tal como se divulga en, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos n.º 6.326.469.

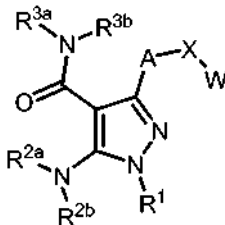
En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención descritos en el presente documento son electivos por BTK y cinasas que tienen un resto de cisteína en una posición de secuencia de aminoácidos de la tirosina cinasa que es homóloga a la posición de secuencia de aminoácidos de la cisteína 481 en BTK.

En general, un compuesto inhibidor de BTK usado en los procedimientos descritos en el presente documento se identifica o caracteriza en un ensayo *in vitro*, por ejemplo, un ensayo bioquímico acelarar o un ensayo celular funcional. Dichos ensayos son útiles para determinar una CI<sub>50</sub> *in vitro* para dichos compuestos.

En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de BTK usado para los procedimientos descritos en el presente documento inhibe la actividad de BTK o de una cinasa homóloga de BT con una CI<sub>50</sub> *in vitro* de menos de 10 µM. (por ejemplo, menos de 1 µM, menos de 0,5 µM, menos de 0,4 µM, menos de 0,3 µM, menos de 0,1, menos de 0,08 µM, menos de 0,06 µM, menos de 0,05 µM, menos de 0,04 µM, menos de 0,03 µM, menos de 0,02 µM, menos de 0,01, menos de 0,008 µM, menos de 0,006 µM, menos de 0,005 µM, menos de 0,004 µM, menos de 0,003 µM, menos de 0,002 µM, menos de 0,001, menos de 0,00099 µM, menos de 0,00098 µM, menos de 0,00097 µM, menos de 0,00096 µM, menos de 0,00095 µM, menos de 0,00094 µM, menos de 0,00093 µM, menos de 0,00092 o menos de 0,00090 µM).

Se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (I), que incluyen los de Fórmula (II). También se describen en el presente documento sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos y profármacos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos. Se proporcionan las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos uno de tal compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo o profármaco farmacéuticamente aceptable de tal compuesto. En algunas realizaciones, cuando los compuestos desvelados en el presente documento contienen un átomo de nitrógeno oxidizable, el átomo de nitrógeno puede convertirse a un N-óxido por procedimientos bien conocidas en la técnica. En determinadas realizaciones, también se proporcionan isómeros y formas químicamente protegidas de compuestos que tienen una estructura representada por la Fórmula (I) o la Fórmula (II).

En una realización, son compuestos de Fórmula (I):

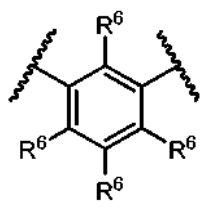


(I)

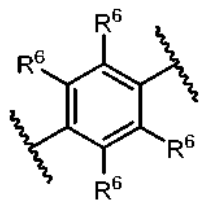
o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, profármacos farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describe en el Resumen anterior.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en la que A es arileno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R<sup>6</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en la que A es



y  $R^6$  se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), haloalquilo ( $C_1-C_3$ ) y halo. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en la que A es

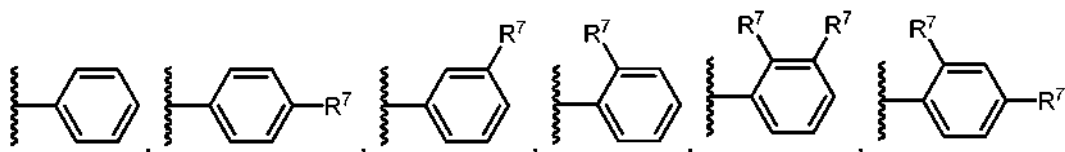


5 y  $R^6$  se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), haloalquilo ( $C_1-C_3$ ) y halo. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^6$  es hidrógeno.

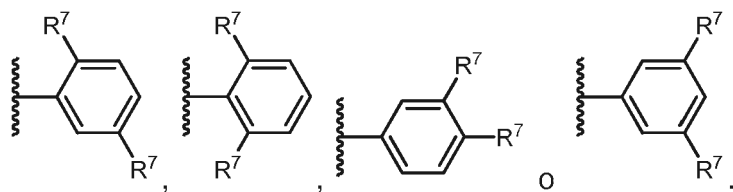
10 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que A es heteroarileno de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro  $R^6$  seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo ( $C_1-C_4$ ), haloalquilo ( $C_1-C_4$ ), halo, hidroxilo y alcoxi ( $C_1-C_4$ ). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que A es heteroarileno de 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro  $R^6$  seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo ( $C_1-C_4$ ), haloalquilo ( $C_1-C_4$ ), halo, hidroxilo y alcoxi ( $C_1-C_4$ ).

15 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que X es O,  $CH_2$  o  $C(=O)$ . En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que X es S. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que X es O. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que X es  $C(=O)$ . En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que X es  $CH(OR^4)$ . En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que X es  $C(R^{5a})(R^{5b})$ . En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que X es  $CH_2$ .

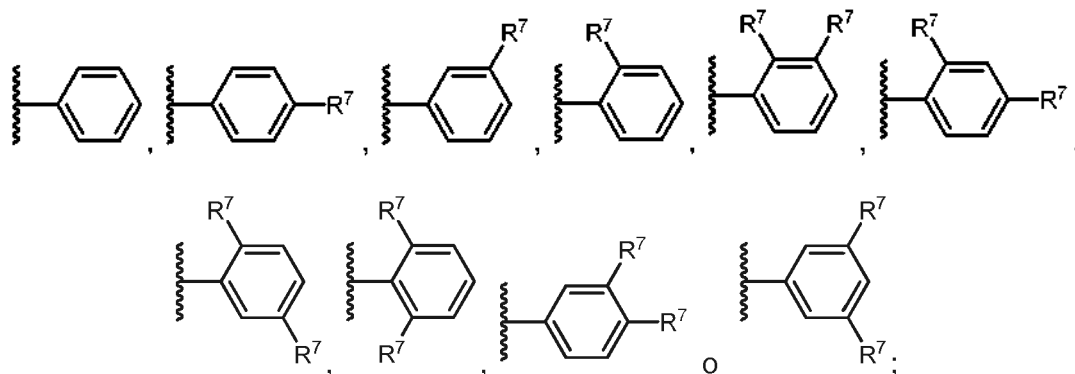
20 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que W es arilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco  $R^7$  independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo ( $C_1-C_4$ ), haloalquilo ( $C_1-C_4$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), heterociclo saturado de 4-6 miembros, halo, hidroxilo, hidroxialquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ), hidroxialcoxi ( $C_2-C_4$ ) y haloalcoxi ( $C_1-C_4$ ). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que W es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco  $R^7$  independientemente seleccionados para cada aparición a partir del grupo que consiste en alquilo ( $C_1-C_4$ ), haloalquilo ( $C_1-C_3$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ) y halo. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que W es



35

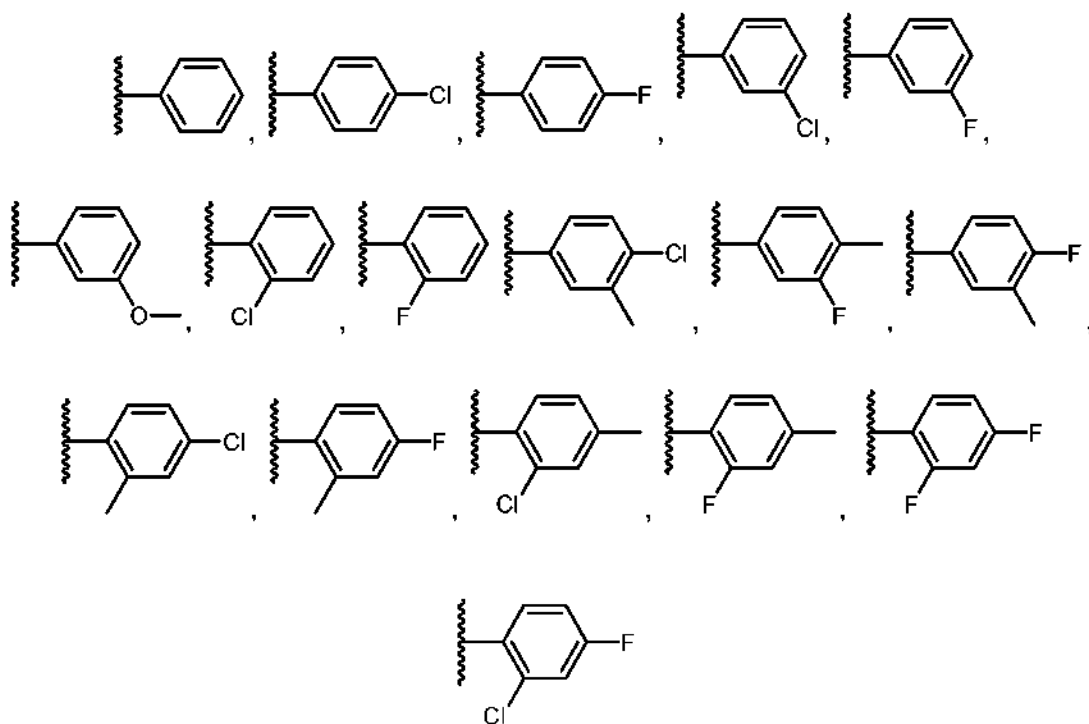


En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que W es



5

y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, metoxi y metilo. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que W es



10 o

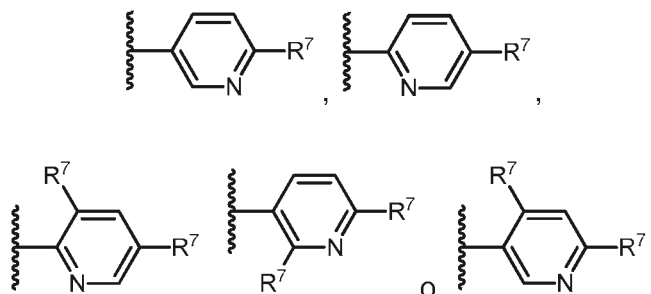
En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que W es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo saturado de 4-6 miembros, halo, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que W es 6 miembros heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo saturado de 4-6 miembros, halo, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En determinadas realizaciones, la presente invención se

15

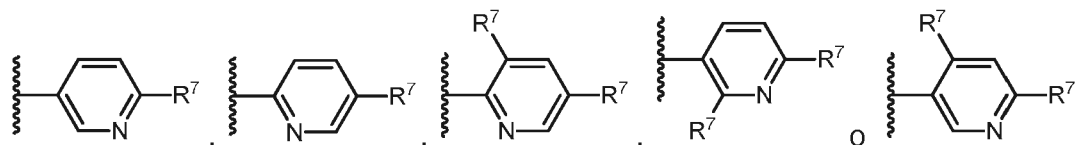
20

refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que W es piridina opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R<sup>7</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que W es

5

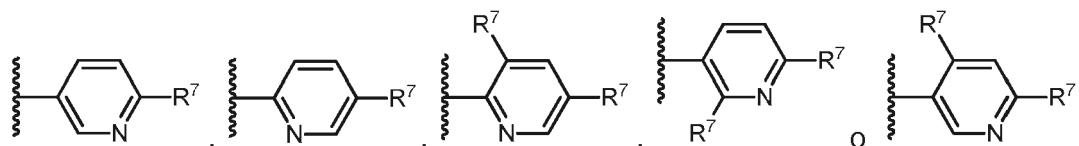


En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que W es



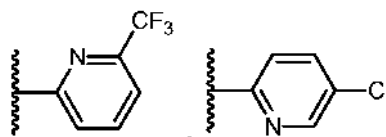
10 y

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente para cada aparición a partir del grupo que consiste en haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y halo. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que W es

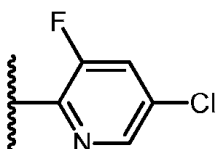


15 y

R<sup>7</sup> es F, Cl o CF<sub>3</sub>. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que W es



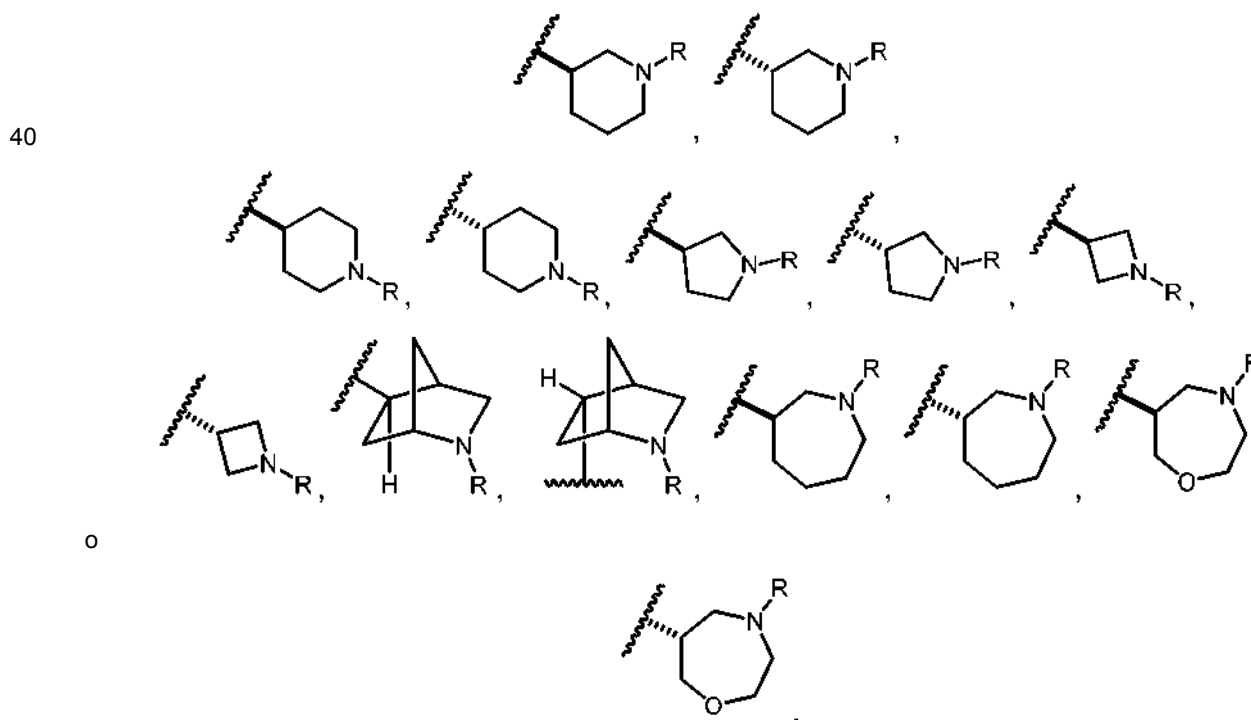
o



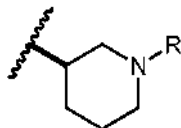
20

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es un heterociclilo de 4 miembros que contiene nitrógeno sustituido en dicho nitrógeno con R y sustituido opcionalmente además, con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>); y R es ciano. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es un heterociclilo de 5 miembros que contiene nitrógeno sustituido en dicho nitrógeno con R y sustituido opcionalmente además, con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R es ciano. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es un heterociclilo de 6 miembros que contiene nitrógeno sustituido en dicho nitrógeno con R y sustituido opcionalmente además, con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R es ciano. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es un heterociclilo de 7 miembros que contiene nitrógeno sustituido en dicho nitrógeno con R y sustituido opcionalmente además, con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R es ciano. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es un heterociclilo de 8 miembros que contiene nitrógeno sustituido en dicho nitrógeno con R y sustituido opcionalmente además, con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R es ciano. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es un heterociclilo de 4 miembros que contiene nitrógeno sustituido en dicho nitrógeno con R y sustituido opcionalmente además, con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R es cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es un heterociclilo de 5 miembros que contiene nitrógeno sustituido en dicho nitrógeno con R y sustituido opcionalmente además, con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R es cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es un heterociclilo de 6 miembros que contiene nitrógeno sustituido en dicho nitrógeno con R y sustituido opcionalmente además, con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R es cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es un heterociclilo de 7 miembros que contiene nitrógeno sustituido en dicho nitrógeno con R y sustituido opcionalmente además, con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R es cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es un heterociclilo de 8 miembros que contiene nitrógeno sustituido en dicho nitrógeno con R y sustituido opcionalmente además, con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R es cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es

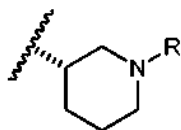


opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es



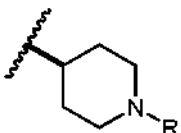
5

opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es



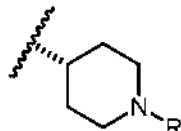
10

opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es



15

opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es



20

opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R es ciano o cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R es ciano. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R es cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o en los que R es cianometilo.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>2a</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>2a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o en los que R<sup>2a</sup> es metilo.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>2b</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>2b</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o en los que R<sup>2b</sup> es metilo.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>3a</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>3a</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o en los que R<sup>3a</sup> es metilo.

40

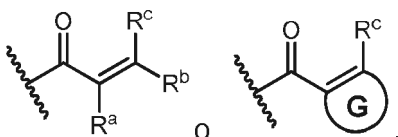
En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^{3b}$  es hidrógeno. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^{3b}$  es alquilo ( $C_1-C_3$ ); o en los que  $R^{3b}$  es metilo.

- 5 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^4$  es hidrógeno. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^4$  es alquilo ( $C_1-C_3$ ); o en los que  $R^4$  es metilo.

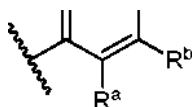
- 10 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^{5a}$  es hidrógeno. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^{5a}$  es alquilo ( $C_1-C_3$ ); o en los que  $R^{5a}$  es metilo. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^{5a}$  es halo.

- 15 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^{5b}$  es hidrógeno. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^{5b}$  es alquilo ( $C_1-C_3$ ); o en los que  $R^{5b}$  es metilo. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^{5b}$  es halo.

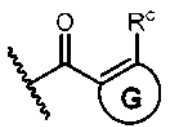
- 20 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R es



En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R es



- 25 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R es



- 30 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^a$  es hidrógeno, halo o alcoxi ( $C_1-C_6$ ). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^a$  es hidrógeno. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^a$  es halo. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^a$  es alcoxi ( $C_1-C_6$ ). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^a$  es metoxi.

- 35 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^b$  es hidrógeno, halo, ciano, alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ) o alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^f$ , seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo,  $N(R^e)_2$ , alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ) y arilo. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^b$  es hidrógeno. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^b$  es halo. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^b$  es ciano. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^b$  es hidroxilo. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^b$  es alcoxi ( $C_1-C_6$ ). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^b$  es haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ). En determinadas realizaciones, la

presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^b$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^f$ , seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo,  $N(R^e)_2$ , alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ) y arilo. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^b$  es  $CH_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2N(CH_3)_2$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH(OH)(CH_3)$  o  $C(OH)(CH_3)_2$ . En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^b$  es  $CHF_2$  o  $CH_2F$ . En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^b$  es  $CH_2OCH_3$ .

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^c$  es hidrógeno, halo, ciano, alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ) o alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^f$ , seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo,  $N(R^e)_2$ , alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ) y arilo. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^c$  es hidrógeno. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^c$  es halo. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^c$  es ciano. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^c$  es hidroxilo. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^c$  es alcoxi ( $C_1-C_6$ ). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^c$  es haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^c$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^f$ , seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo,  $N(R^e)_2$ , alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ) y arilo.

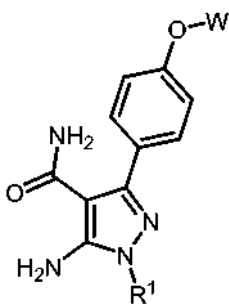
En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^b$  y  $R^c$  tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 4-7 miembros; opcionalmente sustituido con uno, dos o tres  $R^f$ , seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo,  $N(R^e)_2$ , alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ) y arilo. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^b$  y  $R^c$  tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un carbociclo de 4-7 miembros sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres  $R^f$ , seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo,  $N(R^e)_2$ , alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ) y arilo. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^b$  y  $R^c$  tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un heterociclilo de 4-7 miembros sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres  $R^f$ , seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo,  $N(R^e)_2$ , alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ) y arilo.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^d$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^d$  es alcoxi ( $C_1-C_6$ ). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^d$  es  $N(R^e)_2$ . En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^d$  es arilo.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^e$  es hidrógeno. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que un  $R^e$  es hidrógeno y el otro  $R^e$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^e$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que  $R^e$  tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4-7 miembros.

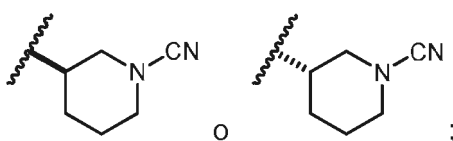
En otra realización son compuestos de Fórmula (II)





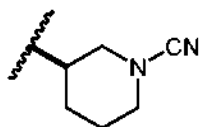
(II)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sup>1</sup> es

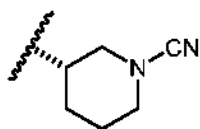


- 5 y  
W es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halo.

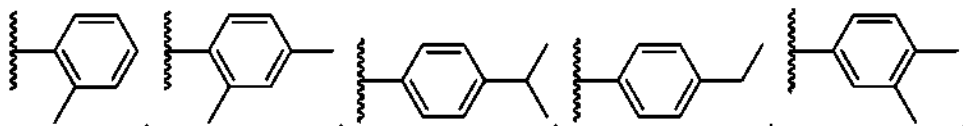
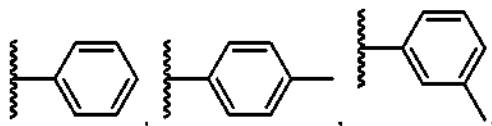
En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es



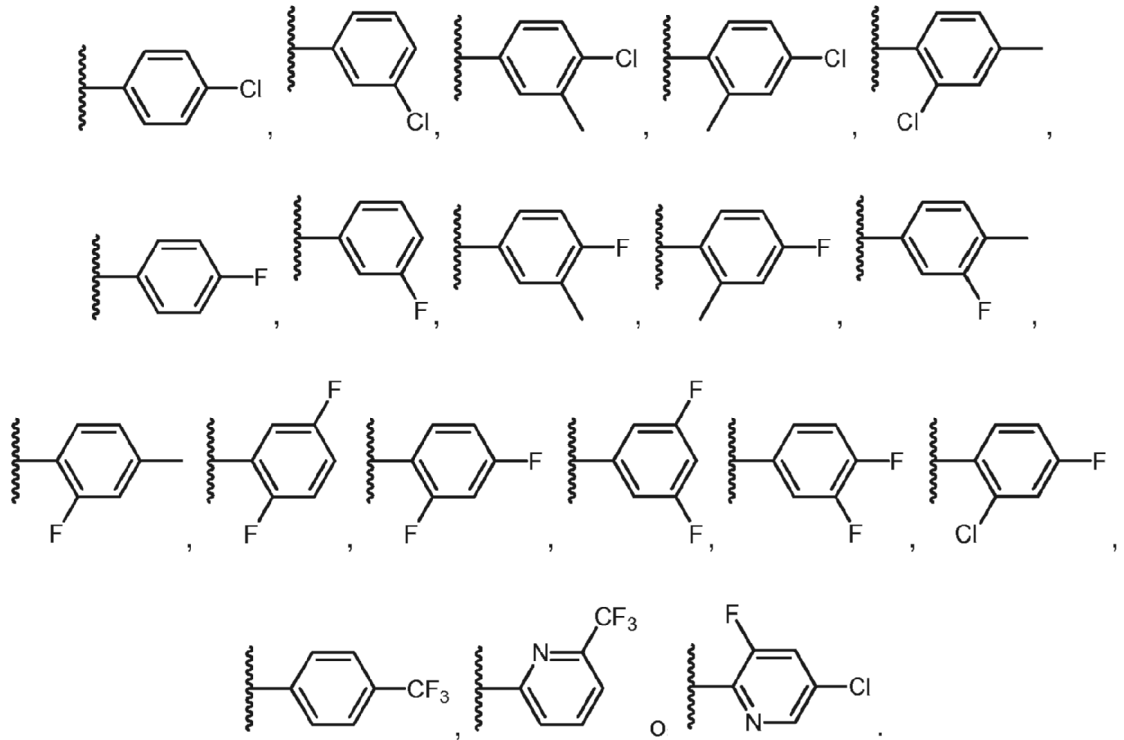
- 10 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es



En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que W es

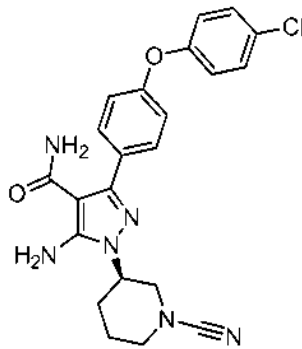


15



Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos de los Ejemplos 1-166 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

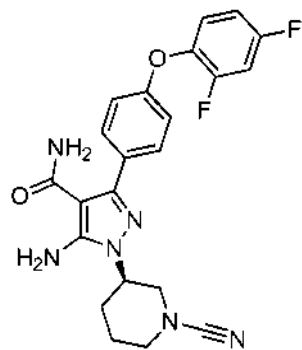
Otra realización de la invención es un compuesto representado por



5

y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

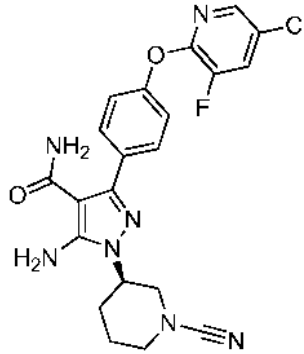
Otra realización de la invención es un compuesto representado por



y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

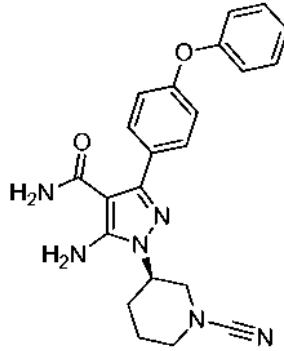
10

Otra realización de la invención es un compuesto representado por



y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

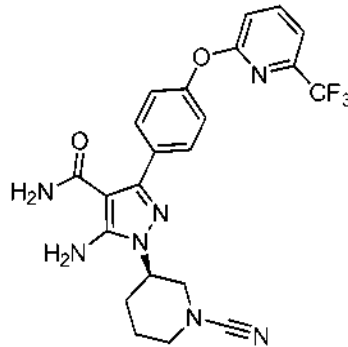
Otra realización de la invención es un compuesto representado por



5

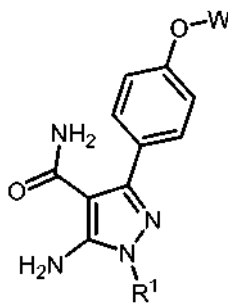
y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la invención es un compuesto representado por



y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

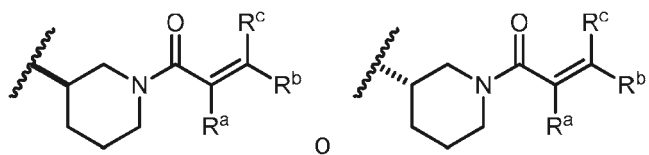
10 En otra realización son compuestos de Fórmula (II)



(II)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que

R' es



5 R<sup>a</sup> es hidrógeno, halo, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10 R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), C(=O)R<sup>d</sup> y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R<sup>f</sup>, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> tomados junto con el carbono al que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 4-7 miembros sustituidos con uno, dos o tres R<sup>f</sup>, seleccionados independientemente entre el grupo que

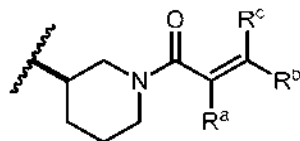
consiste en halo, hidroxilo, N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>d</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub> o arilo;

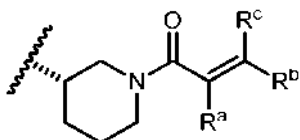
15 R<sup>e</sup> se selecciona independientemente para cada aparición a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o ambos R<sup>e</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4-7 miembros; y

W es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halo.

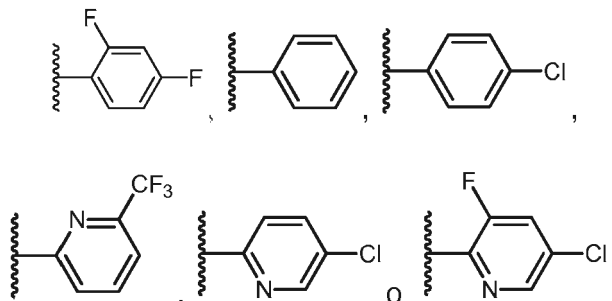
En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es



20 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que R<sup>1</sup> es

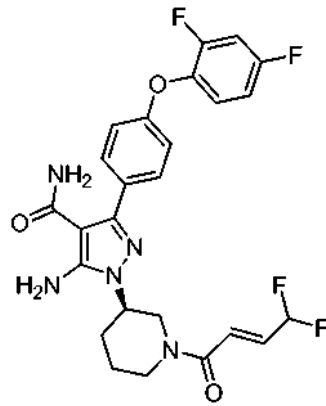


25 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados, en los que W es



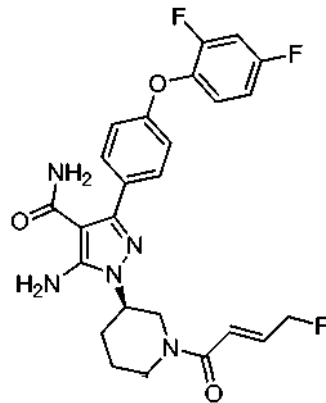
Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos de los Ejemplos 126-166 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención es un compuesto representado por



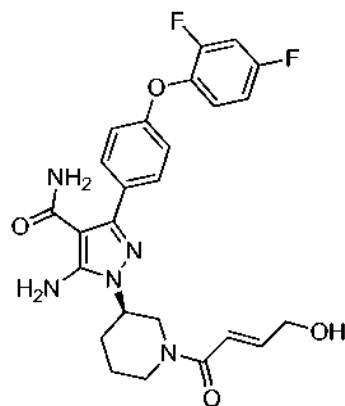
y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la invención es un compuesto representado por



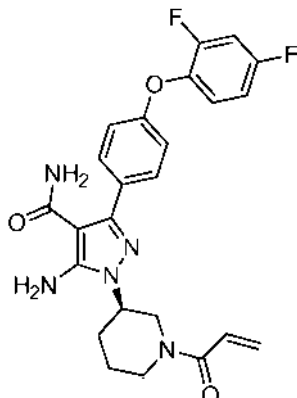
5 y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la invención es un compuesto representado por



y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la invención es un compuesto representado por



y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

### Procedimientos

- 5 En el presente documento se describen procedimientos para tratar a un paciente administrando un compuesto proporcionado en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un procedimiento para inhibir la actividad de tirosina cinasas, tales como BTK o para tratar una enfermedad, trastorno o afección, que pudiera beneficiarse de la inhibición de las tirosina cinasas, tales como BTK, en un paciente, que incluye administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de cualquiera de los
- 10 compuestos del presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, un metabolito farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, en el presente documento se describe el uso de un compuesto desvelado en el presente documento para inhibir la actividad de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) o para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección, que pudiera beneficiarse de la inhibición de la actividad de la tirosina cinasa de Bruton (BTK).

- 15 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran a un ser humano.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran por vía oral.

- En otras realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se usan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de tirosina cinasa. En algunas otras realizaciones, los compuestos
- 20 proporcionados en el presente documento se usan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la tirosina cinasa de Bruton (BTK).

- En un aspecto adicional, se describe en el presente documento un procedimiento para inhibir la tirosina cinasa de Bruton en un sujeto que lo necesite mediante la administración al sujeto de una composición que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención. En algunas realizaciones, el sujeto que
- 25 lo necesite padece una enfermedad autoinmunitaria, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, lupus, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artrosis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclonio-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmune,
- 30 enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, escleroderma, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, escleroderma o vulvodinia.

- En otras realizaciones, el sujeto que lo necesite padece una afección o enfermedad heteroinmunitaria, por ejemplo,
- 35 enfermedad de injerto contra hospedador, trasplantes, transfusiones, anafilaxia, alergia, hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica o dermatitis atópica.

- En determinadas realizaciones, el sujeto que lo necesite padece una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, asma, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis,
- 40 epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

5 En realizaciones adicionales, el sujeto que lo necesita padece cáncer. En una realización, el cáncer es un trastorno proliferativo de células B, por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de células B de la zona marginal extranodular, linfoma de células B de la zona marginal nodular, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes mediastinales (tímicas), linfoma de células B grandes intravascular, linfoma de efusión primaria, linfoma de burkitt/leucemia o granulomatosis linfomatoide. En algunas realizaciones, en los casos donde el sujeto padece cáncer, se administra al sujeto un agente anticáncer además de uno de los compuestos anteriormente mencionados. En una realización, el agente anticáncer es un inhibidor de la señalización de proteín cinasa activada por mitógeno, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002.

10 En realizaciones adicionales, el sujeto que lo necesita padece un trastorno tromboembólico, por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión después de una angioplastia, restenosis después de una angioplastia, reoclusión después de una derivación aortocoronaria, restenosis después de una derivación aortocoronaria, ictus, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo de las arterias periféricas, embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda.

15 En un aspecto adicional, en el presente documento se describe un procedimiento para tratar una enfermedad autoinmunitaria mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una composición que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención. En una realización, la enfermedad autoinmunitaria es artritis. En otra realización descrita, la enfermedad autoinmunitaria es lupus. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), artritis reumatoide, artritis psoriásica, artrosis, enfermedad de Still, artritis juvenil, lupus, diabetes, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclonomieloclonos, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, escleroderma, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, escleroderma o vulvodinia.

20 En un aspecto adicional, en el presente documento se describe un procedimiento para tratar una afección o enfermedad heteroinmunitaria mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una composición que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención. En algunas realizaciones, la afección o enfermedad heteroinmunitaria es enfermedad de injerto contra hospedador, trasplantes, transfusiones, anafilaxia, alergia, hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica o dermatitis atópica.

25 En un aspecto adicional, en el presente documento se describe un procedimiento para tratar una enfermedad inflamatoria mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una composición que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria es asma, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

30 En otro aspecto más, en el presente documento se describe un procedimiento para tratar un cáncer mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una composición que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención. En una realización, el cáncer es un trastorno proliferativo de células B, por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de células B de la zona marginal extranodular, linfoma de células B de la zona marginal nodular, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes mediastinales (tímicas), linfoma de células B grandes intravascular, linfoma de efusión primaria, linfoma de burkitt/leucemia o granulomatosis linfomatoide. En los casos donde el sujeto padece cáncer, se administra al sujeto un agente anticáncer además de uno de los compuestos anteriormente mencionados. En una realización, el agente anticáncer es un inhibidor de la señalización de proteín cinasa activada por mitógeno, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002.

35 En otro aspecto, en el presente documento se describe un procedimiento para tratar un trastorno tromboembólico mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una composición que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención. En algunas realizaciones, el trastorno tromboembólico es infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión después de una angioplastia, restenosis

después de una angioplastia, reoclusión después de una derivación aortocoronaria, restenosis después de una derivación aortocoronaria, ictus, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo de las arterias periféricas, embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda.

5 En un aspecto adicional, en el presente documento se describe un procedimiento para tratar una enfermedad autoinmunitaria mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con la tirosina cinasa de Bruton. En una realización, el compuesto forma un enlace covalente con la forma activada de la tirosina cinasa de Bruton. En una realización adicional o alternativa, el compuesto forma un enlace covalente con un resto de cisteína en la tirosina cinasa de Bruton.

10 En un aspecto adicional, en el presente documento se describe un procedimiento para tratar una afección o enfermedad heteroinmunitaria mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con la tirosina cinasa de Bruton. En una realización, el compuesto forma un enlace covalente con la forma activada de la tirosina cinasa de Bruton. En una realización adicional o alternativa, el compuesto forma un enlace covalente con un resto de cisteína en la tirosina cinasa de Bruton.

15 En un aspecto adicional, en el presente documento se describe un procedimiento para tratar una enfermedad inflamatoria mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con la tirosina cinasa de Bruton. En una realización, el compuesto forma un enlace covalente con la forma activada de la tirosina cinasa de Bruton. En una realización adicional o alternativa, el compuesto forma un enlace covalente con un resto de cisteína en la tirosina cinasa de Bruton. En otro aspecto más, en el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar un cáncer mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con la tirosina cinasa de Bruton. En una realización, el compuesto forma un enlace covalente con la forma activada de la tirosina cinasa de Bruton. En una realización adicional o alternativa, el compuesto forma un enlace covalente con un resto de cisteína en la tirosina cinasa de Bruton. En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar un trastorno tromboembólico mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con la tirosina cinasa de Bruton. En una realización, el compuesto forma un enlace covalente con la forma activada de la tirosina cinasa de Bruton. En una realización adicional o alternativa, el compuesto forma un enlace covalente con un resto de cisteína en la tirosina cinasa de Bruton.

20 En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados que implican el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo cáncer, se describen realizaciones adicionales que comprenden administrar al menos un agente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, cetuximab, compuestos a base de platino, tales como cisplatino, cladribina, daunorrubicina/doxorubicina/idarrubicina, irinotecán, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metotrexato, Paclitaxel™, taxol, temozolomida, tioguanina o clases de fármacos que incluyen hormonas (un anti estrógeno, un anti andrógeno o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, interferones, tales como interferón alfa, mostazas de nitrógeno, tales como busulfán o melfalano o mecloretamina, retinoides, tales como tretinoína, inhibidores de topoisomerasa, tales como irinotecán o topotecán, inhibidores de tirosina cinasa, tales como gefinitinib o imatinib o agentes para tratar los signos o síntomas inducidos por dicha terapia, incluyendo alopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetrón/palonosetrón, dronabinol.

25 En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados que implican la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de BTK o mediadas por tirosina cinasa, se describen realizaciones adicionales que comprenden identificar pacientes mediante exploraciones respecto de un haplotipo de gen de tirosina cinasa. En realizaciones adicionales o alternativas, el haplotipo del gen de tirosina cinasa es un gen de la vía de tirosina cinasa, mientras que, en otras realizaciones adicionales o alternativas, el haplotipo del gen de tirosina cinasa es un haplotipo de BTK.

30 En una realización adicional o alternativa descrita, los compuestos de la invención son inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK), mientras que, en otras realizaciones adicionales o alternativas descritas, dichos inhibidores son selectivos para BTK. En otras realizaciones adicionales o alternativas más, dichos inhibidores tienen una  $CI_{50}$  menor de 10  $\mu M$  en un ensayo enzimático. En una realización, dichos inhibidores tienen una  $CI_{50}$  de menos de 1  $\mu M$  y en otra realización, menor de 0,25  $\mu M$ .

#### **Composiciones farmacéuticas y consideraciones de dosificación**

35 Típicamente, se administra un compuesto de la invención en una cantidad eficaz para tratar una afección como la descrita en el presente documento. Los compuestos de la invención se administran por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento deseado. Las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos requeridos para tratar el progreso de la afección médica son fácilmente comprobadas por un experto en la técnica usando enfoques preclínicos y clínicos familiares para las artes



medicinales. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente memoria, se refiere a la cantidad del compuesto que se administra que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando.

5 El término "tratar", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, se refiere al acto del tratamiento como se define "tratamiento" de manera inmediata anteriormente. El término "tratar" también incluye tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto.

10 Tal como se indica anteriormente, la invención proporciona composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente, formulados junto con uno o más portadores (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse especialmente para la administración en forma sólida o líquida, que incluyen los adaptados para los siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, brebajes (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, los destinados a la absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, 15 pastas para la aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril o una formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, pomada o un parche de liberación controlada o un pulverizador aplicado a la piel; (4) intravaginalmente o intrarectalmente, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) sublingualmente; (6) ocularmente; (7) transdérmicamente; o (8) nasalmente.

20 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a esos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

25 También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes útiles y lubricantes, tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

30 Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

35 Las formulaciones de la presente invención incluyen las adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y / o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido bien conocido en la técnica farmacéutica. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación individual, variará dependiendo del huésped que se esté tratando, el modo particular de administración. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación individual, será generalmente la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por ciento, esta cantidad oscilará entre aproximadamente el 0,1 por ciento y 40 aproximadamente el noventa y nueve por ciento del principio activo, preferentemente de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento, más preferentemente de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento.

45 En determinadas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado entre el grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelas, por ejemplo, ácidos biliares y portadores poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, una formulación anteriormente mencionada hace biodisponible oralmente un compuesto de la presente invención.

50 Los procedimientos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si fuese necesario, moldeando el producto.

55 Las formulaciones adecuadas de la invención para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (usando una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite-en-agua o de agua-en-aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como lavados bucales y similares, que contienen cada una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un principio activo. Un

compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, un electuario o una pasta.

En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, trociscos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguiente: (1) cargas o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agaragar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato sódico; (5) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; (6) acelerantes de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como poloxámero y lauril sulfato sódico; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monostearato de glicerol y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, estearato de cinc, estearato sódico, ácido esteárico y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlada, tales como crosповidona o etil celulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponadores. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda y de cascarón duro usando excipientes, tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido puede hacerse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse usando un agente aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico o carboximetil celulosa reticulada), tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, puede opcionalmente marcarse o prepararse con revestimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo en la misma usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en diversas proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden formularse para liberación rápida, por ejemplo, liofilizado. Pueden esterilizarse por, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que liberen el principio o principios activos sola o preferentemente, en una porción determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Si fuese apropiado, el principio activo también puede estar en forma microencapsulada, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados de manera común en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitano y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y agentes conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agaragar y tragacanto y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, mantequilla de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.

Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para la administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen tales

portadores que son conocidos en la técnica como apropiados.

5 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propelente que pueda requerirse.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de los mismos.

10 Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes, tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos sin sustituir volátiles, tales como butano y propano.

15 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de tal flujo puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

20 Las formulaciones oftalmológicas, pomadas para los ojos, polvos, soluciones y similares, también se contemplan como que están dentro del ámbito de esta invención. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica al ojo incluyen, por ejemplo, gotas para los ojos en las que el compuesto de esta invención se disuelve o suspende en un portador adecuado. Una formulación típica adecuada para la administración ocular o aural puede ser en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en forma isotónica, ajustada a pH, solución salina estéril. Otras formulaciones para administración ocular o aural incluyen pomadas, biodegradable (es decir, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradable (es decir, silicona) implantes, obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero, tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, un polímero heteropolisacárico, por ejemplo, goma gellan, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.

35 Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se suministran convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente de pulverización de bomba que es exprimido o bombeado por el paciente o como una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado. Las formulaciones adecuadas para administración intranasal se administran típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo; como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa; o como partículas de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) mediante un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol de un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

45 Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o espesantes.

50 Ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tal como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

55 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de dispersión. La prevención de la acción de microorganismos sobre los compuestos en cuestión puede asegurarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada

de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por la inclusión de agentes que retardan la absorción, tal como monoestearato de aluminio y gelatina.

5 En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable disminuir la absorción del fármaco por inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. Después, la velocidad de absorción del fármaco depende de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo de aceite.

10 Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices de microencapsulación de los compuestos en cuestión en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

15 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a seres humanos y animales, pueden darse por sí mismos o como una composición farmacéutica, que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99 % (más preferentemente, del 10 al 30%) del principio activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

20 Las preparaciones de la presente invención pueden darse oralmente, parenteralmente, topicalmente o rectalmente. Por supuesto, se dan en formas adecuadas para cada ruta de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsula, por inyección, inhalación, loción para los ojos, pomada, supositorio, etc. administración por inyección, infusión o inhalación; tópica por loción o pomada; y rectal por supositorios. Se prefieren las administraciones orales.

25 Las frases "administración parenteral" y "parenteralmente administrada" como se usan en el presente documento, significa modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, normalmente por inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaco, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

30 Las frases "administración sistémica", "sistemáticamente administrada", "administración periférica" y "periféricamente administrado" como se usa en el presente documento, significa la administración de un compuesto, fármaco u otro material que no sea directamente en el sistema nervioso central, tal que entre el sistema del paciente y, por lo tanto, está sujeto al metabolismo y otros procedimientos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

35 Estos compuestos pueden administrarse a seres humanos y otros animales para terapia mediante cualquier ruta de administración adecuada, que incluyen oralmente, por vía nasal, como mediante, por ejemplo, un pulverizador, por vía rectal, intravaginalmente, parenteralmente, intracisternalmente y tópicamente, como por polvos, pomadas o gotas, que incluyen bucalmente y sublingualmente.

Independientemente de la ruta de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

40 Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composición y modo de administración, sin ser tóxico para el paciente.

45 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, sal o amida del mismo, la ruta de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o metabolismo del compuesto particular que está empleándose, la velocidad y el grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados junto con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, condición, salud general y la historia médica previa del paciente que se está tratando, y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

50 Un médico o veterinario con experiencia ordinaria en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría empezar a administrar una dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles más bajos que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se alcance el efecto deseado.

55 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que es la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Tal dosis efectiva dependerá en general de los factores descritos anteriormente. Preferentemente, los compuestos se administran de aproximadamente 0,01 mg/kg a

aproximadamente 200 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg.

Son útiles una serie de modelos animales para establecer un intervalo de dosis terapéuticamente eficaces para compuestos inhibidores de BTK para tratar cualquiera de las enfermedades anteriores.

5 Por ejemplo, puede evaluarse la dosificación de compuestos inhibidores de BTK para tratar una enfermedad autoinmunitaria en un modelo de ratón de artritis reumatoide. En este modelo, se induce la artritis en ratones Balb/c mediante la administración de anticuerpos anti-colágeno y lipopolisacárido. Véase Nandakumar y col. (2003), Am. J. Pathol 163:1827-1837.

10 En otro ejemplo, puede examinarse la dosificación de inhibidores de BTK para el tratamiento de trastornos proliferativos de células B en, por ejemplo, un modelo de xenoinjerto de humano a ratón en el que se implantan células de linfoma de células B humanas (por ejemplo, células Ramos) en ratones inmunodeficientes (por ejemplo, ratones "desnudos"), tal como se describe en, por ejemplo, Pagel y col. (2005), Clin Cancer Res 11(13):4857-4866.

También se conocen modelos animales para el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

15 La eficacia terapéutica del compuesto para una de las enfermedades anteriores puede optimizarse durante un ciclo de tratamiento. Por ejemplo, puede someterse a un sujeto que se vaya a tratar a una evaluación diagnóstica para correlacionar el alivio de los síntomas de la enfermedad o las patologías con la inhibición de la actividad de BTK *in vivo* lograda mediante la administración de una dosis dada de un inhibidor de BTK. Pueden usarse ensayos celulares conocidos en la técnica para determinar la actividad *in vivo* de BTK en presencia o en ausencia de un inhibidor de BTK. Por ejemplo, ya que BTK activada está fosforilada en tirosina 223 (Y223) y tirosina 551 (Y551), la tinción inmunocitoquímica fosfoespecífica de células positivas a P-Y223 o P-Y551 puede usarse para detectar o cuantificar la activación de BTK en una población de células (por ejemplo, mediante análisis FACS de células teñidas frente a no teñidas). Véase, por ejemplo, Nisitani y col. (1999), Proc. Natl. Acad. Sci, USA 96:2221-2226. Así pues, puede aumentarse o reducirse según se necesite la cantidad del compuesto inhibidor de BTK que se administra a un sujeto para mantener un nivel de inhibición de BTK óptimo para tratar la patología del sujeto.

25 Cuando los compuestos descritos en el presente documento se administran conjuntamente con otro agente (por ejemplo, como agentes sensibilizantes), la cantidad eficaz puede ser menor que cuando el agente se usa solo.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse en forma de dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos adecuados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. La dosificación preferida es una administración al día.

30 La invención proporciona además una forma de dosis unitaria (tal como un comprimido o cápsula) que comprende un compuesto de una cualquiera de la fórmula (I) y la fórmula (II) o un compuesto específico descrito en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de un trastorno inmunitario o inflamatorio, tal como uno de los trastornos inmunitarios o de los trastornos inflamatorios concretos descritos en el presente documento.

35 Además, se proporcionan artículos de fabricación que incluyen material de envasado, un compuesto o composición o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma proporcionado en el presente documento, que es eficaz para inhibir la actividad de las tirosinas cinasas, tales como BTK, en el material de envasado y una etiqueta que indica que el compuesto o la composición o la sal farmacéuticamente aceptable, el metabolito farmacéuticamente aceptable, el profármaco farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable o el solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para inhibir la actividad de tirosina cinasas, tales como BTK.

### Tratamientos combinados

45 Las composiciones de inhibidor de BTK descritas en el presente documento pueden usarse también en combinación con otros reactivos terapéuticos de sobra conocidos que se seleccionan por su valor terapéutico para la afección que se vaya a tratar. En general, las composiciones descritas en el presente documento y, en las realizaciones donde se emplea terapia de combinación, no es necesario que se administren otros agentes en la misma composición farmacéutica y puede darse el caso, debido a las diferentes características físicas y químicas, de tener que administrarse por diferentes rutas. La determinación del modo de administración y de la idoneidad de la administración, en la misma composición farmacéutica en caso de que sea posible, se encuentra dentro de las competencias de un médico experto. La administración inicial puede efectuarse mediante protocolos establecidos conocidos en la técnica y después, basándose en los efectos observados, pueden modificarse por parte del médico experto la dosis, los modos de administración y los tiempos de administración.

55 En determinados casos, puede ser adecuado administrar al menos un compuesto inhibidor de BTK descrito en el presente documento en combinación con otro agente terapéutico. Solo a modo de ejemplo, en caso de que uno de los efectos secundarios experimentados por el paciente tras recibir uno de los compuestos inhibidores de BTK sea náuseas, puede ser adecuado entonces administrar un agente contra las náuseas en combinación con el agente terapéutico inicial. O, solo a modo de ejemplo, puede potenciarse la eficacia de uno de los compuestos descritos en

el presente documento mediante la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante, por sí mismo, puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico para el paciente se ve aumentado). O, solo a modo de ejemplo, puede aumentarse el beneficio experimentado por un paciente administrando uno de los compuestos descritos en el presente documento con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el beneficio general experimentado por el paciente puede ser simplemente la suma del de los dos agentes o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

La elección concreta de compuestos usados dependerá del diagnóstico de los médicos adjuntos y de su criterio acerca del estado del paciente y del protocolo de tratamiento adecuado. Los compuestos pueden administrarse de manera concurrente (por ejemplo, de manera simultánea, de manera esencialmente simultánea o en el mismo protocolo de tratamiento) o de manera secuencial, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección, el estado del paciente y de la elección de compuestos de hecho empleada. La determinación del orden de administración y del número de repeticiones de administración de cada agente durante un protocolo de tratamiento, se encuentra dentro de los conocimientos del médico experto tras evaluar la enfermedad que se vaya a tratar y el estado del paciente.

Los expertos en la materia son conscientes de que las dosis terapéuticamente eficaces pueden variar cuando se usan los fármacos en combinaciones de tratamiento. Los procedimientos para determinar experimentalmente las dosis terapéuticamente eficaces de fármacos y otros agentes para su uso en regímenes de tratamiento combinado se describen en las referencias. Por ejemplo, se ha descrito exhaustivamente en las referencias el uso de la dosificación metronómica, es decir, proporcionar dosis menores más frecuentes para minimizar los efectos tóxicos. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que se inician y detienen varias veces para facilitar la gestión clínica del paciente.

Para las terapias combinadas descritas en el presente documento, las dosificaciones de los compuestos coadministrados, por supuesto, variarán dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección que se esté tratando y así sucesivamente. Además, cuando se administra conjuntamente con uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto proporcionado en el presente documento puede administrarse tanto de manera simultánea con los agentes biológicamente activos o de manera secuencial. En caso de que se administren secuencialmente, el médico adjunto decidirá acerca de la secuencia adecuada de administración de proteína en combinación con los agentes biológicamente activos.

En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (es decir, compuestos de la invención) pueden administrarse en cualquier orden o incluso simultáneamente. En caso de que sea simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos pueden proporcionarse en una sola forma unificada o en múltiples formas (a modo únicamente de ejemplo, en forma de una sola píldora o como dos píldoras separadas). Uno de los agentes terapéuticos puede administrarse en múltiples dosis o ambos pueden administrarse en múltiples dosis. En caso de que no sean simultáneas, el tiempo entre las múltiples dosis puede variar desde más de cero semanas a menos de cuatro semanas. Además, los procedimientos, composiciones y formulaciones de combinación no han de limitarse al uso de solo dos agentes; también se prevé el uso de múltiples combinaciones terapéuticas.

Se entenderá que el régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar las afecciones para las que se prevé el alivio, pueden modificarse dependiendo de una serie de factores. Estos factores incluyen el trastorno que padece el sujeto, así como la edad, peso, sexo, dieta y estado médico del sujeto. Así pues, el régimen de dosificación efectivamente usado puede variar ampliamente y por lo tanto puede apartarse de los regímenes de dosificación expuestos en el presente documento.

Los agentes farmacéuticos que componen la terapia combinada desvelada en el presente documento pueden encontrarse en una forma de dosificación combinada o en formas de dosificación separadas pensadas para una administración sustancialmente simultánea. Los agentes farmacéuticos que componen la terapia combinada también pueden administrarse secuencialmente, administrándose cualquiera de los compuestos terapéuticos mediante un régimen que requiere administración en dos etapas. El régimen de administración en dos etapas puede requerir la administración secuencial de los agentes activos o la administración separada de los agentes activos por separado. El periodo de tiempo entre las múltiples etapas de administración puede variar desde unos pocos minutos hasta varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, tal como la potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida en plasma y perfil cinético del agente farmacéutico. La variación circadiana de la concentración de la molécula diana también puede determinar el intervalo de dosificación óptimo.

Además, los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse en combinación con procedimientos que pueden proporcionar un beneficio adicional o sinérgico al paciente. Solo a modo de ejemplo, se espera que los pacientes obtengan un beneficio terapéutico y/o profiláctico en los procedimientos descritos en el presente documento, en los que se combina la composición farmacéutica de un compuesto desvelado en el presente documento y/o las combinaciones con otros agentes terapéuticos con pruebas genéticas para determinar si el individuo es un portador de un gen mutante que se sabe que está correlacionado con determinadas enfermedades o afecciones.

Los compuestos y las terapias combinadas descritas en el presente documento pueden administrarse antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección y puede variar la pauta de administración de la composición que contiene un compuesto. Así pues, por ejemplo, los compuestos pueden usarse como medio profiláctico y pueden administrarse de manera continua a los sujetos con propensión a desarrollar afecciones o enfermedades para prevenir la aparición de la enfermedad o afección. Los compuestos y las composiciones pueden administrarse a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después de la aparición de los síntomas. La administración de los compuestos puede iniciarse en las primeras 48 horas después de la aparición de los síntomas, en las primeras 6 horas después de la aparición de los síntomas o antes de 3 horas después de la aparición de los síntomas. La administración inicial puede ser a través de cualquier ruta que sea práctica, tal como, por ejemplo, una inyección intravenosa, una inyección embolada, infusión durante de 5 minutos a aproximadamente 5 horas, una píldora, una cápsula, parche transdérmico, administración bucal y similares o una combinación de las mismas. Se debe administrar un compuesto tan pronto como sea factible después de que se detecte o se sospeche de la aparición de una enfermedad o afección y durante el tiempo que sea necesario para el tratamiento de la enfermedad, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 meses. La duración del tratamiento puede variar para cada sujeto y puede determinarse usando los criterios conocidos. Por ejemplo, el compuesto o la formulación que contiene el compuesto puede administrarse durante al menos 2 semanas, entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 5 años o de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 años.

En los casos donde el sujeto padece o está en riesgo de padecer una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad genética o una enfermedad alérgica, puede usarse un compuesto inhibidor de BTK con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en cualquier combinación: inmunosupresores (por ejemplo, tacrólimus, ciclosporina, rapamicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, mercaptopurina, micofenolato o FTY720), glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, acetato de cortisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, salicilatos, ácidos arilalcanoicos, ácidos 2-arilpropiónicos, ácidos N-arilntranílicos, oxicams, coxibs o sulfonamidas), inhibidores específicos de Cox-2 (por ejemplo, valdecoxib, celecoxib o rofecoxib), leflunomida, tioglucosa de oro, tiomalato de oro, aurofina, sulfasalazina, hidroxycloquinina, minociclina, proteínas de unión a TNF-alfa (por ejemplo, infliximab, etanercept o adalimumab), abatacept, anakinra, interferón- $\beta$ , interferón- $\gamma$ , interleucina-2, vacunas para la alergia, antihistamínicos, antileucotrienos, beta-agonistas, teofilina o anticolinérgicos.

En los casos donde el sujeto padece o está en riesgo de padecer un trastorno proliferativo de células B (por ejemplo, mieloma de células plasmáticas), el sujeto puede tratarse con un compuesto inhibidor de BTK en cualquier combinación con uno o más agentes anticáncer. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes anticáncer son agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agente anticáncer incluyen, pero sin limitación, cualquiera de los siguientes: gossipol, Genasense, polifenol E, clorofusina, ácido todo trans-retinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de crecimiento tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido todo trans retinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec™), geldanamicina, 17-N-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412 o PD184352, Taxol™, también citado como "paclitaxel", que es un fármaco anti-cáncer de sobra conocido que actúa potenciando y estabilizando la formación de microtúbulos; y análogos de Taxol™, tales como Taxotere™. También se ha demostrado que los compuestos que tienen la estructura básica de taxano como rasgo estructural común tienen la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a la estabilización de los microtúbulos y pueden ser útiles para tratar el cáncer en combinación con los compuestos descritos en el presente documento.

Los ejemplos adicionales de agentes anticáncer para su uso en combinación con un compuesto inhibidor de BTK incluyen inhibidores de la señalización de proteína cinasa activada por mitógeno, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannina o LY294002; inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR; y anticuerpos (por ejemplo, rituxan).

Otros agentes anticáncer que pueden emplearse en combinación con un compuesto inhibidor de BTK incluyen adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carrubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquna; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; eflornitina clorhidrato; elsamitrucina; enloplatinato; enpromato; epipropidina; epirubicina clorhidrato; erbulozol; esorubicina clorhidrato; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; fadrozol clorhidrato; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; gemcitabina clorhidrato; hidroxiurea; idarrubicina clorhidrato; ifosfamida; iimofosina; interleucina II (incluyendo interleucina II recombinante o r1L-2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iproplatino; irinotecán clorhidrato; lanreotida acetato; letrozol; acetato de leuprolida; liarozol clorhidrato; lometrexol sódico; lomustina; losoxantrona clorhidrato; masoprocol; maitansina;

- mecloretamina clorhidrato; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; mitoxantrona clorhidrato; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; pipsulfan; piroxantrona clorhidrato; plicamicina; plomestano; porfimer sódico; porfiromicina; prednimustina; procarbazona clorhidrato; puromicina; puromicina clorhidrato; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; safingol clorhidrato; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; teloxantrona clorhidrato; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; tubulozol clorhidrato; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; sulfato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; zorrubicina clorhidrato.
- Otros agentes anticáncer que pueden usarse en combinación con un compuesto inhibidor de BTK incluyen: 20-epi-1,25-dihidroxitetrahidrovitamina D<sub>3</sub>; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética-1 anti-dorsalizante; antiandrógenos, carcinoma de próstata; antiestrógenos; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores génicos de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina; derivados de beta-lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfoestina C; derivados de camptotecina; IL-2 de viruela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelinea; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziuona; didemnina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetron; doxiluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; fluorodaunorrubicina clorhidrato; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; herregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunestimulantes; inhibidor del receptor de factor de crecimiento insulínico-1; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalida F; lamelarina-N triacetato; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifeprestona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario desemparejado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina; factor de crecimiento de fibroblastos; saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; lípido A de monofosforilo + sk de la pared celular de *Mycobacterium*; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia a base de supresor de múltiples tumores-1; agente anticáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidaniolina; benzamidas N-sustituidas; nafarelinea; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neidrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracina; inductor de citocinas oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazleptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato sódico de pentosano; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilítico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; pilocarpina clorhidrato; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor de activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune a base de proteína A; inhibidor de proteína cinasa B; inhibidores de proteína cinasa B, microalgas; inhibidores de proteína



5 tirosina fosfatasa; inhibidores de fosforilasa de nucleósidos de purina; purpurinas; pirazolacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada-polioxi-etileno; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de ras farnesil  
 10 proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoquina; ribozimas; retinamida RII; roglitimida; rohitucina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safangol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia;  
 15 oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígeno monocatenaria; sizofurano; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiostatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células  
 20 madre; estipiámina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glucosaminoglucanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante tiroidea; etil etiopurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; trifostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocina; vapreotida; variolina B; sistema de vector, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatina.

25 Otros agentes anticáncer más que pueden emplearse en combinación con un compuesto inhibidor de BTK incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas, por ejemplo, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, etc.) o triazenos (dacarbazina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, análogo del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

30 Los ejemplos de productos naturales útiles en combinación con un compuesto inhibidor de BTK incluyen, pero sin limitación, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa) o modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón alfa).

35 Los ejemplos de agentes alquilantes que pueden emplearse en combinación con un compuesto inhibidor de BTK incluyen, pero sin limitación, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalano, etc.), etilnimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.) o triazenos (dacarbazina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, análogo del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridina, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

40 Los ejemplos de hormonas y antagonistas útiles en combinación con un compuesto inhibidor de BTK incluyen, pero sin limitación, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida), análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida). Otros agentes que pueden usarse en los procedimientos y las composiciones descritas en el presente documento para el tratamiento o la prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación con platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino), antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiiurea), derivado de metil hidrazida (por ejemplo, procarbazona), supresor adrenocortical (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida).

45 Los ejemplos de agentes anticáncer que actúan deteniendo a las células en las fases G2-M debido a la estabilización de los microtúbulos y que pueden usarse en combinación con un compuesto inhibidor de BTK incluyen, sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: erbulozol (también conocido como R-55104), dolastatina 10 (también conocido como DLS-10 y NSC-376128), isetionato de Mivobulina (también conocido como CI-980), vincristina, NSC-639829, discodermolida (también conocido como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), althohirtinas (tales como althohirtina A y althohirtina C), espongiostatinas (tales como espongiostatina 1, espongiostatina 2, espongiostatina 3, espongiostatina 4, espongiostatina 5, espongiostatina 6, espongiostatina 7, espongiostatina 8 y espongiostatina 9), cemadotina clorhidrato (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), epotilonas (tales como epotilona A, epotilona B, epotilona C (también conocido como desoxiepotilona A o dEpoA), epotilona D (también citado como KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B), epotilona E, epotilona F, N-óxido de epotilona B, N-óxido de epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocido como BMS-310705), 21-hidroxiopotilona D (también conocido como Desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), auristatina PE (también conocido como NSC-654663), soblidotina (también conocido como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocido como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, también conocido como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi),

FR-182877 (Fujisawa, también conocido como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia de ciencias húngara), BSF-223651 (BASF, también conocido como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), criptoficina 52 (también conocido como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl y RPR-258062A), vitilevuamida, tubulisina A, canadensol, centaureidina (también conocido como NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138067 and TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), oncocidina A1 (también conocido como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolida B, laulimalida, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-569), narcosina (también conocido como NSC-5366), nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), hemiasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-191), TMPN (Arizona State University), acetilacetato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), monsatro, inanocina (también conocido como NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), eleuterobinas (tales como desmetileleuterobina, desacetileleuterobina, isoeleuterobina A y Z-eleuterobina), caribaeosida, caribaeolina, halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), tacionalolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), diozostatina, (-)-fenilhistina (también conocido como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), mioseverina B, D-43411 (Zentaris, también conocido como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocido como SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCl), fosfato sódico de resverastatina, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) y SSR- 250411 (Sanofi).

En los casos donde el paciente padezca o se encuentre en riesgo de padecer un trastorno tromboembólico (por ejemplo, accidente cerebrovascular), puede tratarse al sujeto con un compuesto inhibidor de BTK en cualquier combinación con uno o más agentes anti-tromboembólicos diferentes. Los ejemplos de agentes tromboembólicos incluyen, pero sin limitación, cualquiera de los siguientes: agentes tromboembólicos (por ejemplo, alteplasa anistreplasa, estreptocinasa, urocinasa o activador de plasminógeno tisular), heparina, tinzaparina, warfarina, dabigatran (por ejemplo, etexilato de dabigatran), inhibidores de factor Xa (por ejemplo, fondaparinux, draparinux, rivaroxaban, DX-9065a, otamixaban, LY517717 o YM150), ticlopidina, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagatran o BIBR 1048.

#### **Kits/artículos de fabricación**

También se describen en el presente documento kits y artículos de fabricación para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento. Dichos kits pueden incluir un portador, envase o recipiente que está dividido en compartimentos para recibir uno o más recipientes, tales como viales, tubos y similares, incluyendo cada uno de los recipientes uno de los elementos separados que se van a usar en un procedimiento descrito en el presente documento. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringuillas y tubos de ensayo. Los recipientes pueden estar hechos de una serie de materiales, tales como vidrio o plástico.

Los artículos de fabricación proporcionados en el presente documento contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos son de sobra conocidos para los expertos en la materia. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen, pero sin limitación, paquetes de tipo blíster, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringuillas, frascos y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y un modo de administración y tratamiento previsto. Se contempla una gran variedad de formulaciones de los compuestos y las composiciones proporcionadas en el presente documento en forma de una gran variedad de tratamientos para cualquier enfermedad, trastorno o afección que pudiera beneficiarse de la inhibición de BTK o en el que BTK media o contribuye a los síntomas o su causa.

Por ejemplo, los recipientes pueden incluir uno o más compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente, como se describe en el presente documento. Los recipientes tienen opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa o vial para solución intravenosa que tenga un tapón perforable por una aguja para inyección hipodérmica). Dichos kits pueden comprender opcionalmente un compuesto con una descripción identificadora o una etiqueta o instrucciones referentes a su uso en los procedimientos descritos en el presente documento.

Un kit puede incluir típicamente uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada y/o dispositivos) deseables desde el punto de vista comercial o del usuario para el uso de un compuesto descrito en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de dichos materiales incluyen, pero sin limitación, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringuillas; vehículo, envase, recipiente, vial y/o etiquetas para tubos que indican los contenidos y/o instrucciones para su uso y prospectos con instrucciones para su uso. También se incluirá típicamente un juego de instrucciones.

60

Sobre o asociada al recipiente, puede encontrarse una etiqueta. Una etiqueta puede estar sobre un recipiente cuando se acoplan, moldean o graban letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta sobre el contenedor en sí; una etiqueta puede estar asociada con un recipiente cuando está presente en un receptáculo o soporte que también contiene al recipiente, por ejemplo, en forma de un prospecto. Puede usarse una etiqueta para indicar que los contenidos tienen como objeto su uso para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también puede indicar instrucciones para el uso del contenido, tales como los procedimientos descritos en el presente documento.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento. El paquete puede contener, por ejemplo, una lámina de metal o aluminio, tal como un paquete de tipo blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para la administración. El paquete o dispensador también puede estar acompañado de un aviso asociado con el recipiente en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de agentes farmacéuticos, reflejando dicho aviso la aprobación por parte de la agencia de la forma del fármaco para administración a seres humanos o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, puede ser una etiqueta aprobada por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para fármacos con receta o el prospecto del producto aprobado. También pueden prepararse, colocarse en un recipiente adecuado y etiquetarse las composiciones que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento formuladas en un vehículo farmacéutico para el tratamiento de una afección indicada.

### Procedimientos Sintéticos Generales

Los esquemas siguientes y los procedimientos experimentales son representativos de los procedimientos que pueden usarse para preparar los compuestos de Fórmula (I) y no se pretenden que sean limitantes. Los materiales de partida pueden obtenerse por procedimientos descritos en los esquemas, por procedimientos bien conocidos para un experto en la química orgánica y/o pueden obtenerse comercialmente.

Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas afectadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 2006. La necesidad y la selección de los grupos protectores apropiados, puede determinarse fácilmente por un experto en la materia.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como un enantiómero individual o como una mezcla de enantiómeros individuales que incluyen mezclas racémicas. Los procedimientos para obtener preferentemente un enantiómero individual a partir de una mezcla de enantiómeros individuales o una mezcla racémica son bien conocidos por los expertos en la materia de la química orgánica. Tales procedimientos incluyen, pero sin limitación, la cristalización preferencial de sales diastereoméricas (por ejemplo, tartrato o alcanforsulfonato), derivatización covalente por un reactivo no racémico, quiral, seguido de la separación de los diastereómeros resultantes por procedimientos comunes (por ejemplo, cristalización, separación cromatográfica o destilación) y reversión química a compuesto escalémico, tecnología de Lecho móvil simulado, o cromatografía líquida de alta/media presión o cromatografía de fluido supercrítico empleando una fase estacionaria quiral. Estas técnicas pueden realizarse sobre los compuestos finales de Fórmula (I) o sobre cualquier compuesto intermedio a compuestos de Fórmula (I) que portan un centro estereogénico. También, para facilitar la separación por cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, los compuestos de Fórmula (I) o cualquier compuesto intermedio a los compuestos de Fórmula (I) que llevan un centro estereogénico pueden hacerse reaccionar transitoriamente con un reactivo aquiral, separarse y después, revertirse a un compuesto escalémico por técnicas sintéticas convencionales.

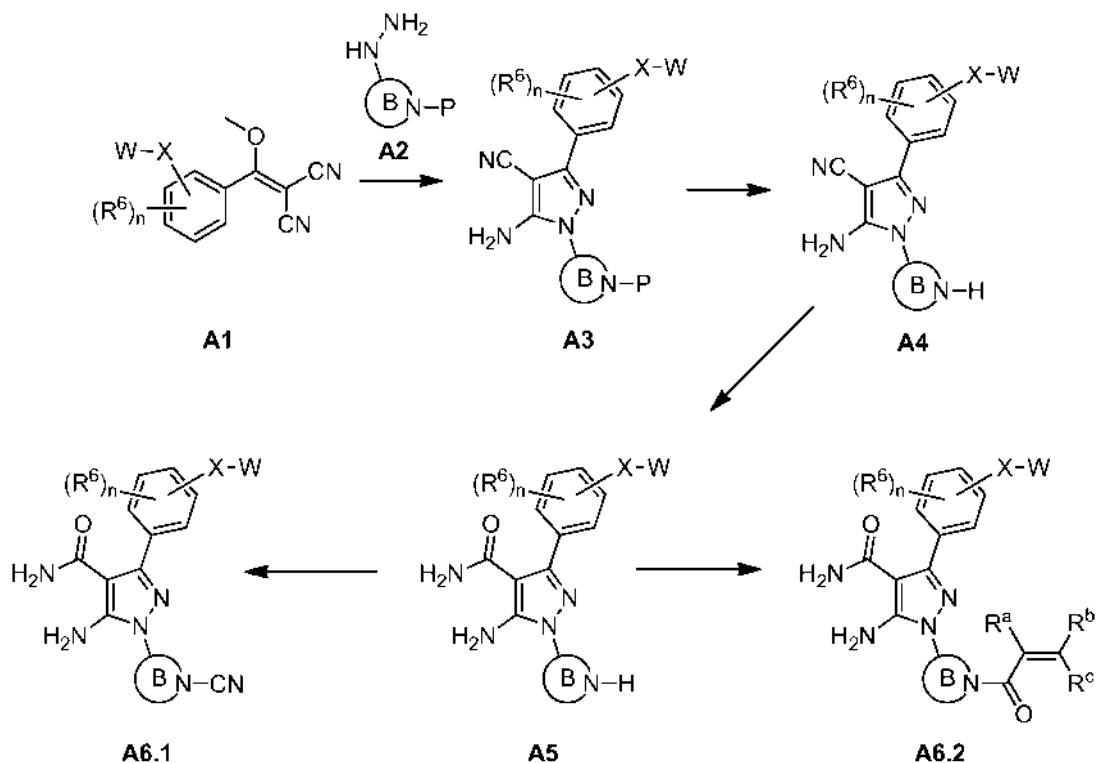
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se describe en el Esquema A. Los compuestos de fórmula A1, se preparan como se describen en el Esquema C, se condensan con hidrazinas de la fórmula A2, en el que el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 4-8 miembros opcionalmente sustituido y P es un grupo protector de amina apropiado (por ejemplo, benciloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, acetilo o difenilmetileno), para proporcionar pirazoles de la fórmula A3. Las hidracinas de la fórmula A2 están disponibles comercialmente o pueden prepararse como se describe en los Esquemas G - I. El compuesto A4 puede obtenerse por desprotección de la amina empleando condiciones tales como hidrogenación catalítica en el caso de protección benciloxicarbonilo o ácido trifluoroacético en el caso de t-butoxicarbonilo. La hidrólisis posterior del nitrilo para dar carboxamidas de la fórmula A5 puede realizarse calentando los compuestos A4 en presencia de una base fuerte (por ejemplo, hidróxido sódico) o un ácido fuerte (por ejemplo, ácido sulfúrico). Como alternativa, los compuestos de la fórmula A3 pueden transformarse a A5 directamente en estas condiciones.

En determinadas realizaciones, después, el compuesto A5 se hace reaccionar con bromuro de cianógeno en un disolvente polar (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, carbonato potásico) para proporcionar compuestos de la fórmula A6.1. De forma análoga a como se describe en el Esquema B, la amina A5 se hace reaccionar con bromoacetónitrilo para proporcionar compuestos de la fórmula B1.

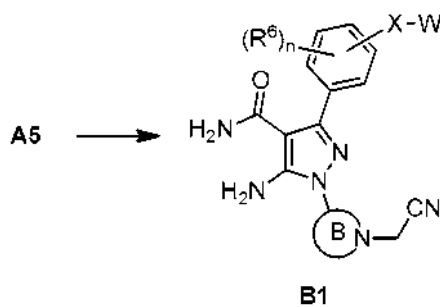
En determinadas realizaciones, se hace reaccionar después, el compuesto A5 con un ácido alquenoico o cloruro de ácido alquenoico en presencia de una amina y un agente de acoplamiento apropiado según se necesite para

proporcionar compuestos de la fórmula A6.2.

### ESQUEMA A



### ESQUEMA B

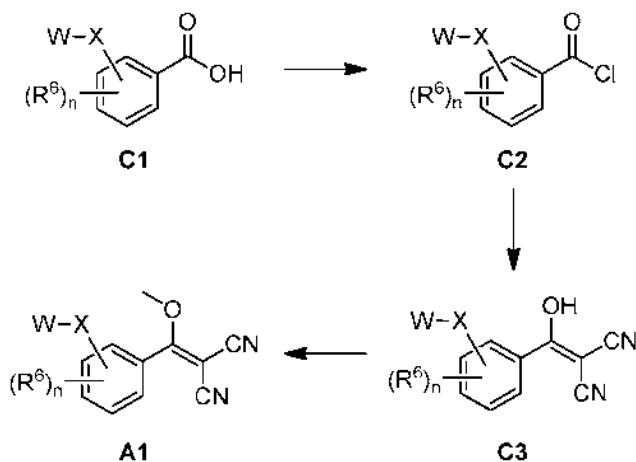


5

10

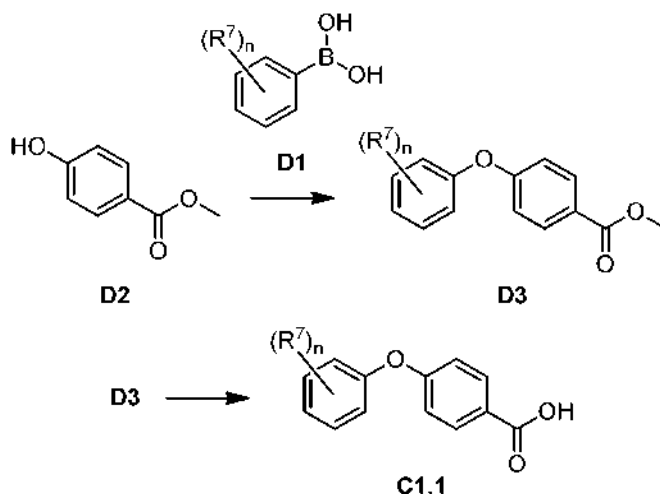
Los compuestos de la fórmula A1 empleados en el **Esquema A** pueden prepararse como se describe en el **Esquema C**. Los ácidos carboxílicos de la fórmula C1, que están disponibles en el mercado o se preparan como se describen en los **Esquemas D - F**, se convierten en los correspondientes cloruros de ácido carboxílico C2 por reacción con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. La condensación de C2 con el anión sódico de malononitrilo en tetrahidrofurano anhidro proporciona compuestos de la fórmula C3. Después, los compuestos de la fórmula A1 se proporcionan mediante la reacción de C3 con sulfato de metilo en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, bicarbonato sódico).

## ESQUEMA C

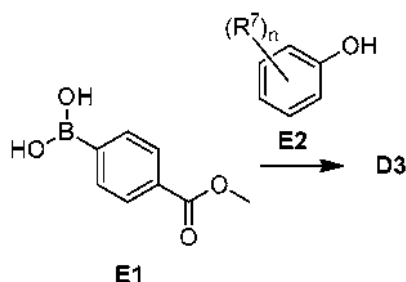


Los ácidos carboxílicos de la fórmula C1 empleados en el **Esquema C** pueden prepararse como se describe en los **Esquemas D - F**. En el **Esquema D**, puede acoplarse 4-hidroxibenzoato de metilo con ácidos borónicos sustituidos de la fórmula D1 en presencia de 4-dimetilaminopiridina y acetato de cobre (II) para proporcionar ésteres de la fórmula D3. La saponificación posterior de D3 empleando una base inorgánica, tal como hidróxido sódico proporciona ácidos carboxílicos de la fórmula C1.1. Como alternativa, como se describe en el **Esquema E**, puede acoplarse ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico con fenoles sustituidos de la fórmula E2 en presencia de 4-dimetilaminopiridina y acetato de cobre (II) para proporcionar ésteres de la fórmula D3 que pueden transformarse adicionalmente a ácidos C1.1 como se describe en el **Esquema D**. Como alternativa, como se describe en el **Esquema F**, puede calentarse 1-(4-fluorofenil)etanona en dimetilacetamida con fenoles sustituidos de la fórmula E2 y una base inorgánica, tal como carbonato potásico para proporcionar ésteres de la fórmula F2. La posterior oxidación de Baeyer Villiger de F2 con una solución de hipoclorito sódico proporciona ácidos carboxílicos de fórmula C1.1.

## ESQUEMA D

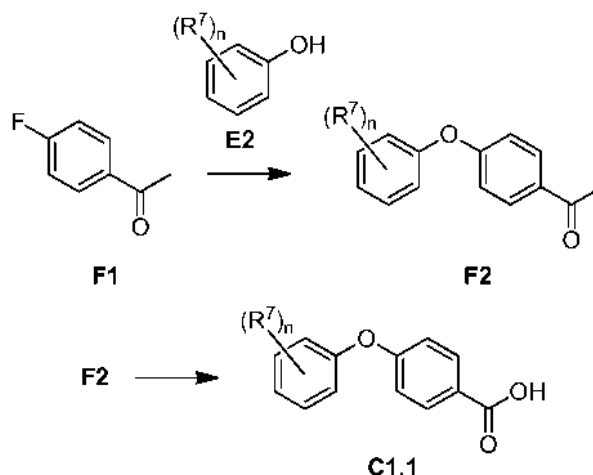


## ESQUEMA E



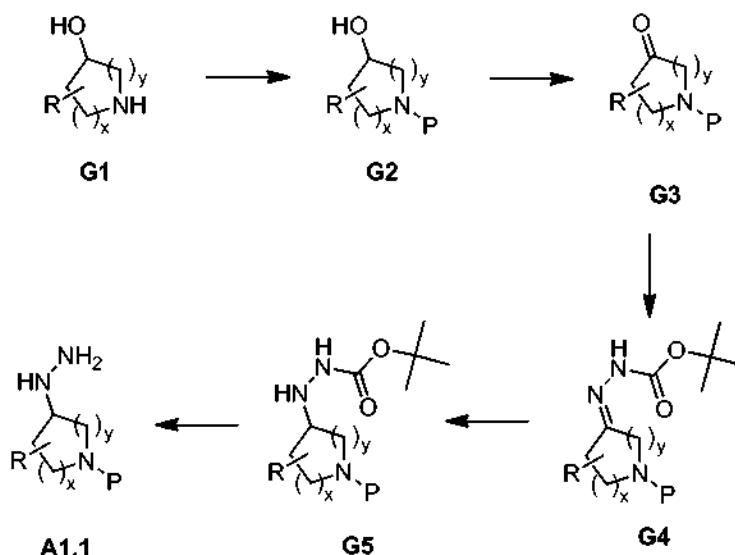
15

## ESQUEMA F



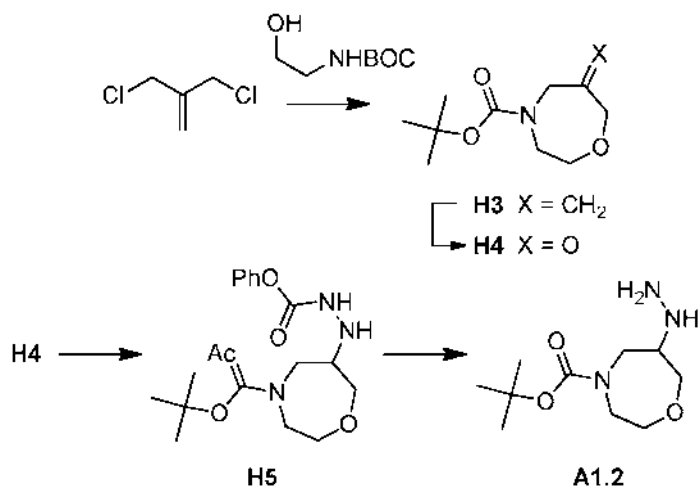
Los compuestos de la fórmula A2 empleados en el **Esquema A** pueden prepararse como se describen en el **Esquema G** en el que el anillo B es una azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano opcionalmente sustituidos y similares. El átomo de nitrógeno básico presente en hidroxiaminas de fórmula G1 está protegido con un grupo protector apropiado, tal como benciloxycarbonilo, t-butoxicarbonilo, acetilo o difenilmetileno empleando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia para proporcionar G2, en el que  $x = 0 - 2$ ,  $y = 1 - 2$ , y R pueden incluir un grupo, tal como alquilo ( $C_1-C_4$ ), fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), halo, hidroxil protegido y alcoxi ( $C_1-C_4$ ). Después, el compuesto G2 se oxida para proporcionar cetonas de la fórmula G3 que después, se condensa con hidrazincarboxilato de t-butilo para proporcionar compuestos del G4. Después, se hace reaccionar la hidrazona resultante con un agente reductor de hidruro metálico apropiado (por ejemplo, cianoborohidruro sódico) para proporcionar G5. Después, el compuesto G5 se trata con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) para proporcionar hidrazinas de fórmula A1.1.

## ESQUEMA G



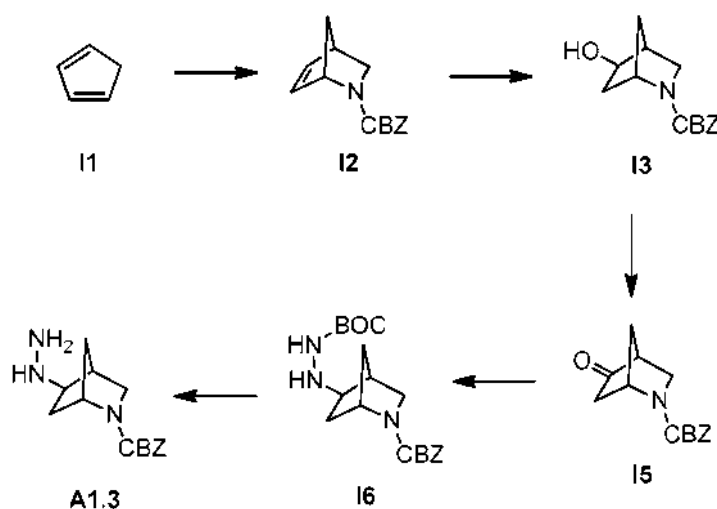
Los ejemplos adicionales de A2 empleados en el **Esquema A** pueden prepararse como se describen en el **Esquema H** en el que el anillo B es un oxazepano. La condensación de 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno y N-(t-butoxicarbonil)-2-aminoetanol en presencia de una base de hidruro sódico, proporciona el compuesto H3. La escisión oxidativa de la olefina con peryodato sódico y tetróxido de osmio proporciona la cetona H4. El compuesto H4 se condensa con hidrazincarboxilato de bencilo seguido de tratamiento con cianoborohidruro sódico para proporcionar el compuesto H5. Después, se trata el compuesto H5 con gas hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono para proporcionar hidrazina A1.2.

## ESQUEMA H



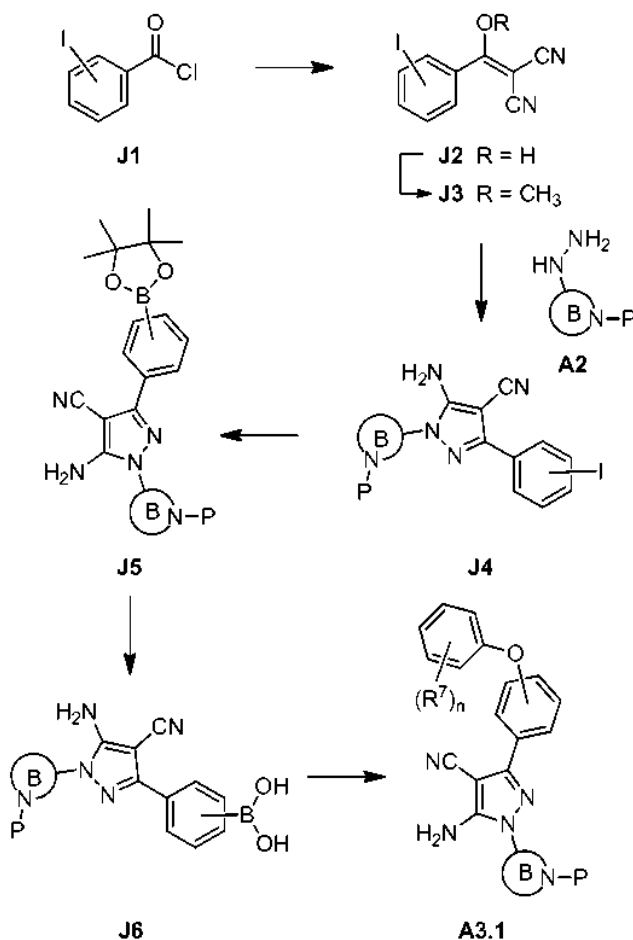
Los ejemplos adicionales de A2 empleados en el **Esquema A** pueden prepararse como se describen en el **Esquema I** en el que el anillo B es un azabiciclo[2.2.1]heptano. Se hace reaccionar ciclopenta-1,3-dieno con cloruro de amonio, formaldehído y cloroformiato de bencilo para proporcionar el compuesto 12. La hidrobioración de 12 que emplea metil sulfuro de borano seguido por oxidación con peróxido de hidrógeno, proporciona el alcohol 13 que posteriormente se oxida con peryodinano de Dess-Martin para proporcionar la cetona 15. Después, la cetona resultante se condensa con hidrazincarboxilato de t-butilo seguido de tratamiento con cianoborohidruro sódico para proporcionar el compuesto 16. Después, el compuesto 16 se trata con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) para proporcionar hidrazinas de la fórmula A1.3.

## ESQUEMA I



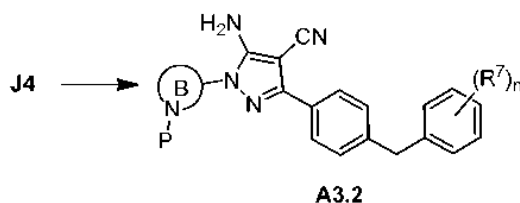
Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el **Esquema J**. La condensación del cloruro de 4-yodobenzoilo con el anión sódico de malononitrilo en tetrahidrofurano anhidro proporciona el compuesto J2, que se hace reaccionar después con sulfato de metilo en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, bicarbonato sódico) para proporcionar el compuesto J3. El compuesto J3 se condensa con hidrazinas de la fórmula A2, en la que el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 4-8 miembros opcionalmente sustituido y P es un grupo protector de amina apropiado (por ejemplo, benciloxycarbonilo, t-butoxicarbonilo, acetilo o difenilmetileno), para proporcionar pirazoles de la fórmula J4. Las hidrazinas de la fórmula A2 están disponibles en el mercado o pueden prepararse como se describen en los Esquemas G - I. El compuesto J4 se hace reaccionar con bis(pinacolato)diboro y acetato potásico catalizado por PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> para proporcionar compuestos de la fórmula J5. Los boronatos resultantes representados por J5 se hidrolizan después en presencia de peryodato sódico y acetato de amonio para proporcionar ácidos borónicos de fórmula J6. El compuesto J6 puede acoplarse con fenoles opcionalmente sustituidos en presencia de acetato de cobre (II) y piridina para proporcionar éteres arílicos de la fórmula A3.1 que pueden convertirse posteriormente en compuestos de fórmula (I) de acuerdo con procedimientos descritos en el **Esquema A**. De forma análoga, partiendo de cloruro de 3-yodobenzoilo, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que el sustituyente éter arílico está en la posición meta.

## ESQUEMA J



Los compuestos de fórmula (I) en la que X es CH<sub>2</sub> pueden prepararse como se describe en el **Esquema K**. Los compuestos de la fórmula J4 descritos en el **Esquema J** se hacen reaccionar con bencil haluros de cinc opcionalmente sustituidos en presencia de los catalizadores S-PHOS y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> para proporcionar compuestos de la fórmula A3.2 que pueden convertirse, posteriormente a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema A**. De forma análoga, partiendo de cloruro de 3-yodobenzoilo, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que el sustituyente bencilo está opcionalmente sustituido en la posición meta.

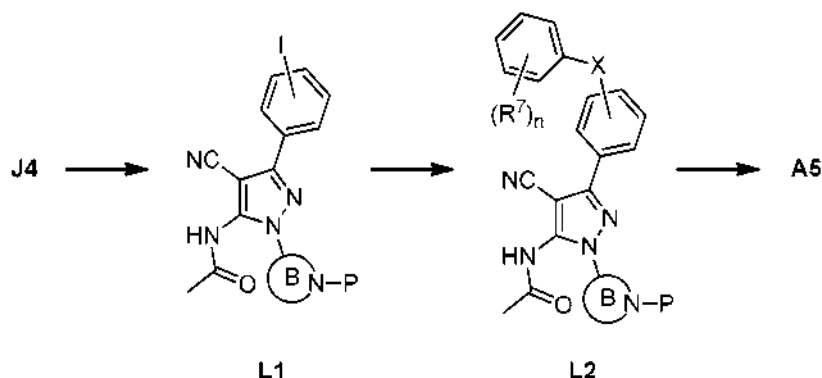
## ESQUEMA K



Alternativamente, como se describe en el **Esquema L**, el sustituyente amino de J4 puede protegerse transitoriamente como el N-acetilo correspondiente para proporcionar compuestos de la fórmula L1. El compuesto L1 se hace reaccionar con bencil haluros de cinc opcionalmente sustituidos en presencia de catalizadores de S-PHOS y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> para proporcionar compuestos de la fórmula L2, en la que X = CH<sub>2</sub>. De manera similar, el compuesto L1 se hace reaccionar con un fenol opcionalmente sustituido en presencia de carbonato de cesio y yoduro de cobre (I) para proporcionar compuestos de la fórmula L2 en la que X = O. Además, el compuesto L1 se hace reaccionar con un tiofenol opcionalmente sustituido en presencia de carbonato potásico y yoduro de cobre (I) para proporcionar compuestos de la fórmula L2, en la que X = S. Después, el compuesto L2 puede tratarse con una base fuerte (por ejemplo, hidróxido sódico) o un ácido fuerte (por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado) para proporcionar compuestos de la fórmula A5 que puede convertirse, posteriormente, a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema A**.



## ESQUEMA L

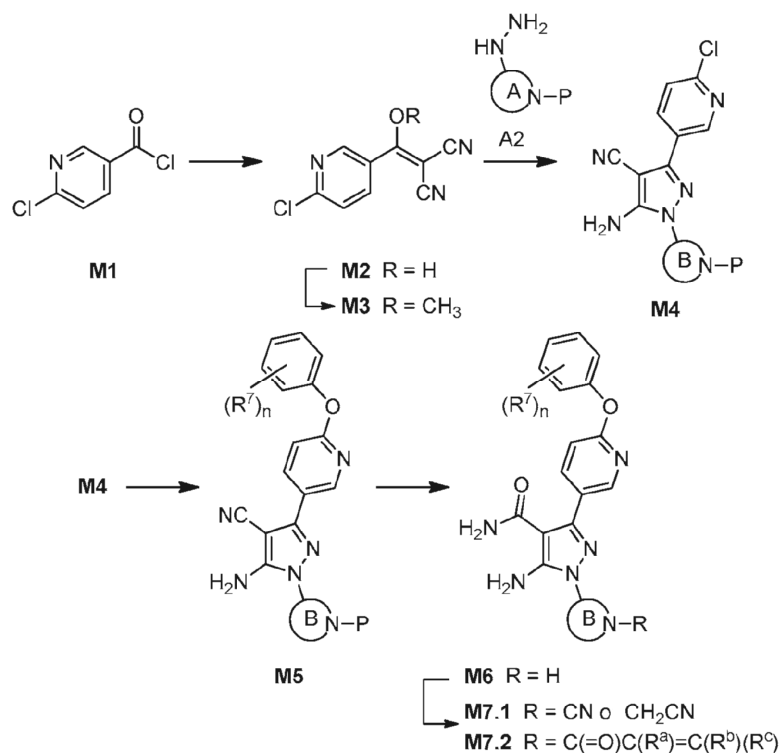


Los compuestos de la fórmula (I) en la que A es un anillo de piridina se preparan como se describen en el **Esquema M**. El cloruro de 6-cloronicotínico (M1), se condensa con el anión sódico de malononitrilo en tetrahidrofurano anhidro para producir el compuesto M2 que después, se hace reaccionar con sulfato de metilo en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, bicarbonato sódico) para proporcionar M3. El compuesto M3 se condensa con hidrazinas de la fórmula A2, en la que el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 4-8 miembros opcionalmente sustituido y P es un grupo protector de amina apropiado (por ejemplo, benciloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, acetilo o difenilmetileno), para proporcionar pirazoles de la fórmula M4. Las hidrazinas de la fórmula A2 están disponibles en el mercado o pueden prepararse como se describe en los **Esquemas G - I**. Los compuestos M4 se calientan en un disolvente polar con un fenol opcionalmente sustituido y una base inorgánica (por ejemplo, carbonato potásico) para proporcionar compuestos de la fórmula M5. Después, el compuesto M5 se calienta en una solución etanólica de hidróxido sódico para proporcionar las carboxamidas M6.

En determinadas realizaciones, después, la amina resultante se hace reaccionar con bromuro de cianógeno en un disolvente polar (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, carbonato potásico) para proporcionar compuestos de la fórmula M7.1 (en la que R = CN). De forma análoga, la amina se hace reaccionar con bromoacetnitrilo para proporcionar compuestos de la fórmula M7.1 (en la que R = CH<sub>2</sub>CN).

En otras realizaciones, se hace reaccionar después, la amina resultante con un ácido alquenoico o cloruro de ácido alquenoico en presencia de una amina y un agente de acoplamiento apropiado según se necesite para proporcionar compuestos de la fórmula M7.2.

## ESQUEMA M

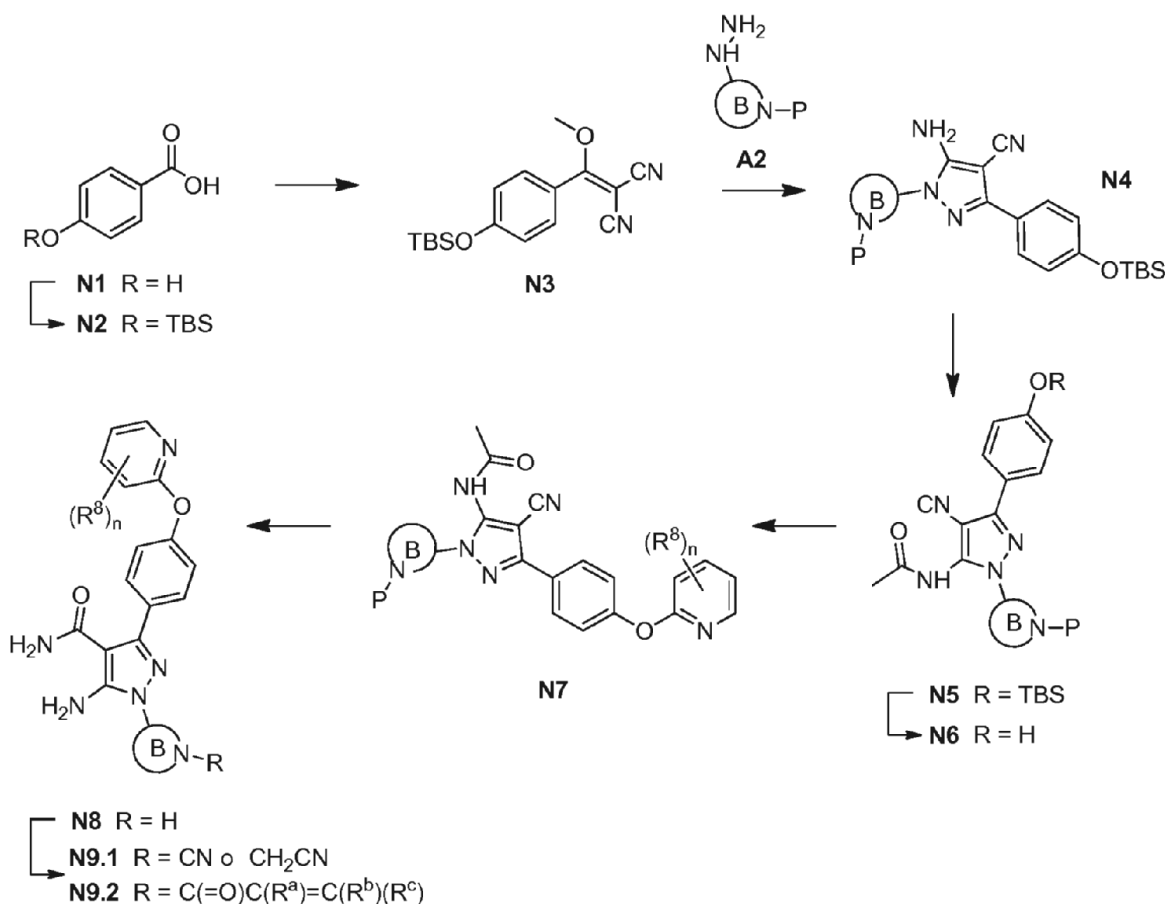


Los compuestos de la fórmula (I) en la que W es un anillo de piridina pueden prepararse como se describe en el **Esquema N**. Se hace reaccionar el ácido 4-hidroxibenzoico (N1) con cloruro de t-butil dimetilsililo en presencia de imidazol para proporcionar el compuesto N2. El compuesto N2 se convierte en el cloruro de ácido correspondiente por reacción con cloroformiato de isobutilo, que después, se condensa con el anión sódico de malonitrilo en tetrahidrofurano anhidro y después se trata con sulfato de metilo en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, bicarbonato sódico) para proporcionar N3. El compuesto N3 se condensa con hidrazinas de la fórmula A2, en la que el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno de 4-8 miembros opcionalmente sustituido y P es un grupo protector de amina apropiado (por ejemplo, benciloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, acetilo o difenilmetileno), para proporcionar pirazoles de la fórmula N4. Las hidrazinas de la fórmula A2 están disponibles en el mercado o pueden prepararse como se describe en los **Esquemas G - I**. El compuesto N4 se trata con cloruro de acetilo y trietilamina para proporcionar compuestos de la fórmula N5 que cuando se tratan con hidróxido de litio en una mezcla de metanol y agua proporcionan el compuesto N6. Los fenoles resultantes se calientan en un disolvente polar (por ejemplo N,N-dimetilformamida) con una 2-halopiridina opcionalmente sustituida y una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de cesio) para proporcionar compuestos de la fórmula N7. Se hace reaccionar el compuesto N7 con ácido sulfúrico concentrado para proporcionar carboxamidas de fórmula N8.

En determinadas realizaciones, después, las aminas resultantes se hacen reaccionar con bromuro de cianógeno en un disolvente polar (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, carbonato potásico) para proporcionar compuestos de la fórmula N9.1 (en la que R = CN). De forma análoga, las aminas se hacen reaccionar con bromoacetonitrilo para proporcionar compuestos de la fórmula N9.1 (en la que R = CH<sub>2</sub>CN).

En otras realizaciones, después, las aminas resultantes se hacen reaccionar con un ácido alquenoico o cloruro de ácido alquenoico en presencia de una amina y un agente de acoplamiento apropiado según sea necesario para proporcionar compuestos de la fórmula M9.2.

## ESQUEMA N



25

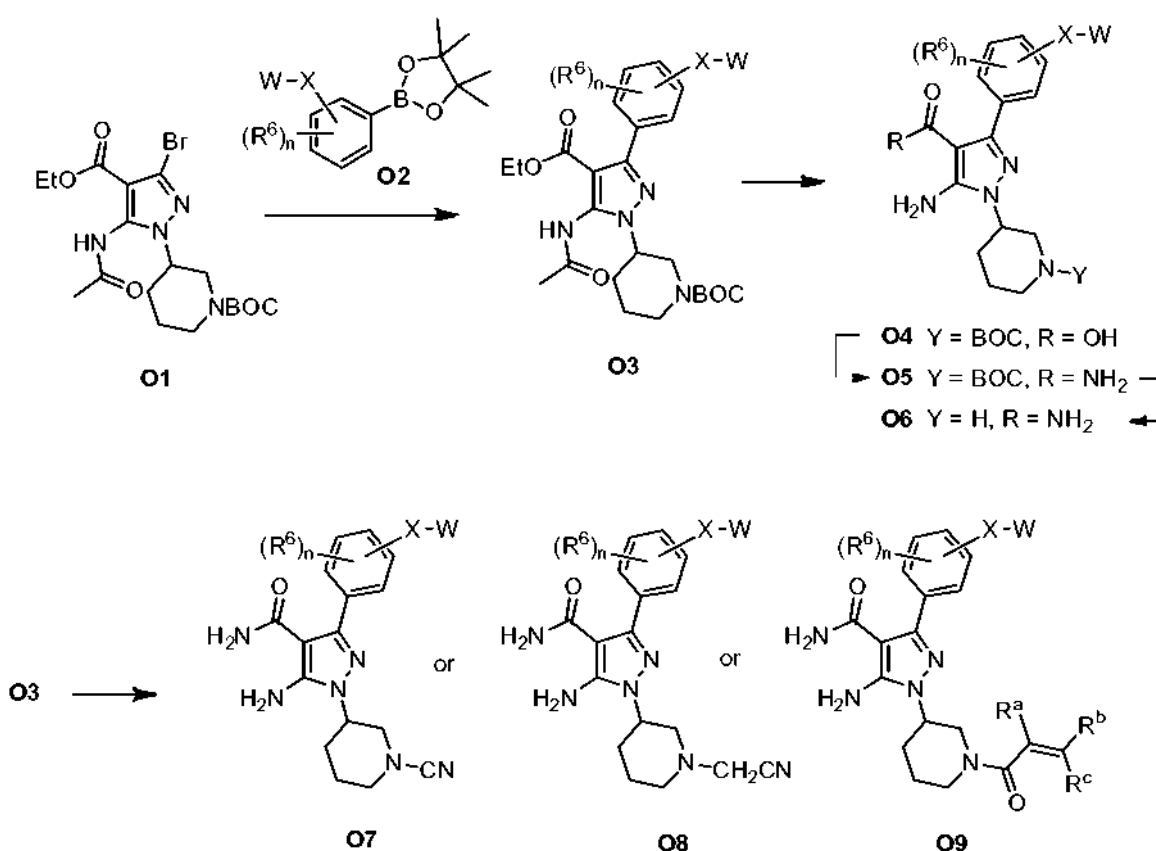
Los compuestos de Fórmula (I) también pueden prepararse como se describen en el **Esquema O**. Se hace reaccionar 3-(5-acetamido-3-bromo-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 01) preparado como se describe en el **Esquema P** con un éster de ácido borónico de la fórmula 02 que puede prepararse como se describe en el **Esquema Q** en presencia de Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una base inorgánica (por ejemplo,

5 carbonato sódico) para proporcionar compuestos de la fórmula 03. Después, los ésteres resultantes se tratan con hidróxido de litio en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano, para proporcionar ácidos carboxílicos de la fórmula 04 que después, se acoplan con amoniaco después de la activación con 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de 3-(dimetilamino) propilcarbodiimida para proporcionar la amida 05. Después, el compuesto 05 se trata con ácido (por ejemplo ácido trifluoroacético) para proporcionar aminas de la fórmula 06.

En determinadas realizaciones, después, las aminas resultantes se hacen reaccionar con bromuro de cianógeno en un disolvente polar (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, carbonato potásico) para proporcionar compuestos de la fórmula 07 (R = CN). De forma análoga, las aminas se hacen reaccionar con bromoacetnitrilo para proporcionar compuestos de la fórmula 08 (R = CH<sub>2</sub>CN).

10 En otras realizaciones, después, las aminas resultantes se hacen reaccionar con un ácido alquenoico o cloruro de ácido alquenoico en presencia de una amina y un agente de acoplamiento apropiado según sea necesario para proporcionar compuestos de la fórmula 09.

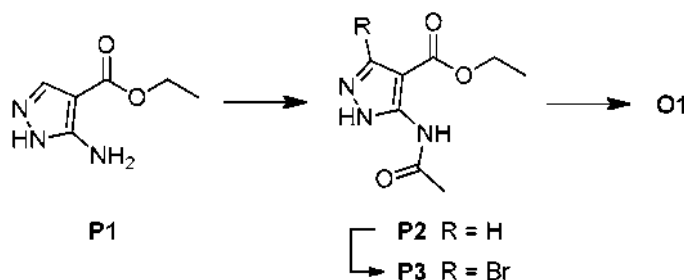
**ESQUEMA O**



15 El 3-(5-acetamido-3-bromo-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 01) empleado en el **Esquema O** se prepara como se describe en el **Esquema P** a partir de 5-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (compuesto P1). El compuesto P1 se trata con cloruro de acetilo para proporcionar el compuesto P2 que después se hace reaccionar con bromo en una mezcla de etanol y acetato sódico acuoso para proporcionar el compuesto P3. Se hace reaccionar el compuesto P3 en condiciones de reacción de Mitsunobu con 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de t-butilo para proporcionar el compuesto 01.

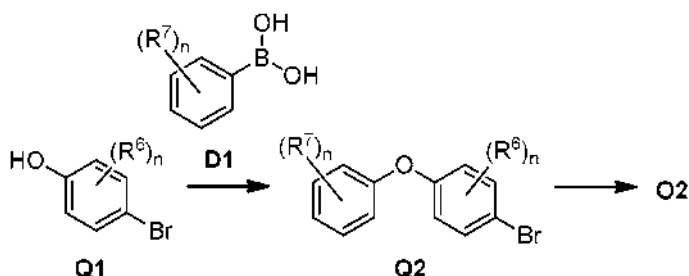
20

## ESQUEMA P



5 Los ejemplos representativos de ésteres de ácido borónico de la fórmula O2 empleados en el **Esquema O** pueden prepararse como se describen en el **Esquema Q**. Los fenoles de la fórmula Q1 se hacen reaccionar con ácidos borónicos de la fórmula D1 en presencia de acetato de cobre (II) y trietilamina para proporcionar éteres de la fórmula Q2. después, los bromuros de arilo, tales como Q2 se hacen reaccionar con bis(pinacolato)diboro en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, acetato potásico) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar compuestos de la fórmula O2.

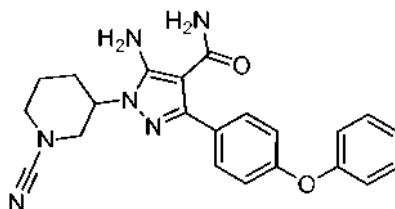
## ESQUEMA Q

10 **Ejemplificación**

Ahora que la invención se describe en general, se entenderán más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen meramente con fines de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención y no se pretende que limiten la invención. A continuación se ilustra la síntesis de diversos compuestos de la presente invención. Los compuestos adicionales dentro del ámbito de esta invención pueden prepararse usando los procedimientos ilustrados en estos Ejemplos, ya sea solo o junto con técnicas generalmente conocidas en la materia.

15 Los experimentos se llevaron a cabo generalmente en atmósfera inerte (nitrógeno o argón), particularmente, en los casos en que se emplearon reactivos o productos intermedios sensibles a la humedad o al oxígeno. Los disolventes y reactivos comerciales se usaron generalmente sin purificación adicional, que incluyen disolventes anhidros en los que sean apropiados. Los datos de espectrometría de masas se indican tanto de cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM), ionización química a presión atmosférica (APCI) o cromatografía de gases-espectrometría de masas (CGEM). Los desplazamientos químicos para los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) referidos a picos residuales de los disolventes deuterados empleados. Las constantes de acoplamiento (valores J) se indican en Hertz.

25 Para procedimientos de referencia de síntesis en otros Ejemplos o Procedimientos, pueden variar las condiciones de reacción (duración de la reacción y temperatura). En general, las reacciones se siguieron de cromatografía en capa fina o espectrometría de masas y se sometieron a un tratamiento cuando fue apropiado. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: en general, los disolventes y las proporciones de disolvente usadas para eluyentes/gradientes se eligieron para proporcionar los Fr o tiempos de retención (Tret).

30 **Ejemplo 1****5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol carboxamida**

Etapa 1: preparación de cloruro de 4-fenoxi benzoílo. Una solución de ácido 4-fenoxi benzoico (500 g, 2,33 mol) en cloruro de tionilo (1,2 l) se calentó a reflujo durante 16 h, después del cual los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color pardo, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

5 Etapa 2: preparación de 2-[hidroxi-(4-fenoxi-fenil)-metileno]-malononitrilo. Una solución de malononitrilo (154 ml, 2,55 mol) en tetrahidrofurano anhidro (500 ml) se añadió gota a gota en nitrógeno a una suspensión de hidruro sódico (205 g, 5,12 mol) en tetrahidrofurano (2 l) durante 1,5 h a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante un adicional de 30 min, después de que se añadiera la adición de una solución de cloruro de 4-fenoxi benzoílo (540 g, 2,32 mol) en tetrahidrofurano (750 ml). Después la reacción se dejó agitar durante 16 h a temperatura ambiente, se enfrió a 0 °C y se detuvo con ácido clorhídrico 1 N (1 l). El producto se extrajo en acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. EM (M-H)  $m/z$  261. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,39 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,21 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,06 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,00 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H).

10 Etapa 3: preparación de 2-[(4-fenoxi-fenil)-metoxi-metileno]-malononitrilo. A una solución de 2-[hidroxi-(4-fenoxi-fenil)-metileno]-malononitrilo (600 g, 2,29 mol) en una mezcla de dioxano / agua (4 / 1,5 l) a 0 °C se le añadió en porciones bicarbonato sódico (1,34 kg, 16 mol). Se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (1,2 l, 13,74 mol) durante 2 h, después del cual la reacción se calentó a 80 °C y se dejó agitar durante un adicional de 12 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (300 g, 48 %). EM (M+H)  $m/z$  277. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,42 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,23 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,07 (t,  $J = 8,8$  Hz, 4H), 3,97 (s, 3H).

20 Etapa 4: preparación del éster bencílico del ácido 3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico. A una suspensión de clorhidrato de piperidin-3-ol (134 g, 0,974 mol) y trietilamina (276 ml, 1,98 mol) en diclorometano (2 l) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cloroformiato de bencilo (140 ml, 0,981 mol) en diclorometano (100 ml) durante 2,5 h. La reacción se dejó agitar durante un adicional 30 min a 0 °C, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h, después del cual se detuvo con ácido clorhídrico 1 N (3 l) y se dejó agitar durante 30 min. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (218 g, 95 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,29-7,41 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 3,59-3,85 (m, 3H), 3,13-3,27 (m, 2H), 2,18 (s a, 1H), 1,74-1,94 (m, 2H), 1,38-1,61 (m, 2H).

25 Etapa 5: preparación del éster bencílico del ácido 3-oxo-piperidin-1-carboxílico. A una suspensión de complejo de piridina trióxido de azufre (135,6 g, 0,85 mol) en diclorometano (1,25 l) a 0 °C se le añadió trietilamina (148 ml, 1,07 mol), seguido de DMSO (151 ml, 2,13 mol). Después se añadió gota a gota una solución del éster bencílico del ácido 3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (50,0 g, 0,21 mol) en diclorometano (415 ml) durante 1 h, asegurándose que la temperatura no excediese de 0 °C. Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual se enfrió a 15 °C y lentamente se detuvo con cloruro de amonio acuoso saturado (1 l) (*jexotermia!*). Después, la mezcla se dejó agitar durante un adicional de 30 min, después de lo cual la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en una solución al 50 % de heptano / acetato de etilo (300 ml), se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N (600 ml), después salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,32-7,41 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,69 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,97-2,08 (m, 2H).

30 Etapa 6: preparación del éster bencílico del ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil-hidrazono)-piperidin-1-carboxílico. A una solución del éster bencílico del ácido 3-oxo-piperidin-1-carboxílico (150 g, 0,64 mol) en tetrahidrofurano (1,5 l) se le añadió hidrazincarbonilato de *terc*-butilo (85 g, 0,64 mol). La solución se calentó a reflujo durante 2 h, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  348. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56 (s, 1 H), 7,28-7,41 (m, 5H), 5,14-5,16 (d, 2H), 4,13-4,25 (d, 2H), 3,73-3,78 (m, 0,6 H), 3,53-3,61 (m, 1,4H), 2,51-2,56 (t, 0,7H), 2,33-2,37 (t, 1,3H), 1,82-1,91 (m, 2H), 1,52 (s, 9H)

35 Etapa 7: preparación de 3-(2-(*terc*-butoxicarbonil)hidrazinil)piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución del éster bencílico del ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil-hidrazono)-piperidin-1-carboxílico (230 g, 0,66 mol) en tetrahidrofurano (1,5 l) se le añadió cianoborohidruro sódico (41,6 g, 0,66 mol). Después, se añadió gota a gota una solución de monohidrato de ácido para-toluenosulfónico (126 g, 0,66 mol) en tetrahidrofurano (590 ml) durante 1,5 h, asegurándose que la temperatura no excediese de 21 °C. Después, la reacción se dejó agitar durante 16 h. Los volátiles se retiraron al vacío, y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (2,0 l), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (1 l), después se añadió a hidróxido sódico 1 N (1,5 l) y se dejó agitar durante 1 h. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de disolvente al 0-3 % de diclorometano / metanol) proporcionado el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (169 g, 73 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,29-7,36 (m, 5H), 6,33 (s a, 1H), 5,88 (s a, 1H), 5,12 (s a, 2H), 3,42-3,64 (m, 5H), 3,02-3,17 (m, 1H), 1,74-1,80 (m, 2H).

40 Etapa 8: preparación de clorhidrato del éster bencílico del ácido 3-hidrazin-piperidin-1-carboxílico. A una solución de 3-(2-(*terc*-butoxicarbonil)hidrazinil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (50 g, 0,143 mol) en metanol (180 ml) se le añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (180 ml), asegurándose que la temperatura no excediese de 10 °C. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h,

después de lo cual se había formado un precipitado de color blanco. El precipitado se filtró, después se dejó agitar en acetato de etilo (700 ml) a temperatura ambiente durante un adicional de 16 h, se filtró, después se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. EM (M+H)  $m/z$  250,2. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,28-7,41 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,10 (d, 1 H), 3,72 (d, 1H), 2,95 (s a, 3H), 1,98 (m, 1 H), 1,70 (m, 1 H), 1,29-1,37 (m, 2H).

Etapa 9: preparación de 3-[5-amino-4-ciano-3-(4-fenoxi-fenil)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 2-[(4-fenoxi-fenil)-metoxi-metileno]-malononitrilo (etapa 3; 146 g, 0,53 mol) en etanol (500 ml) se le añadieron 3-hidrazin-piperidin-1-carboxilato de bencilo (etapa 8; 150,6 g, 0,53 mol) y trietilamina (107 g, 1,05 mol), causando que la temperatura de la solución alcanzara 55 °C. Después, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual se había formado un precipitado. El precipitado se retiró por filtración y se añadió a tetrahidrofurano de 2-metilo (3,5 l), que disolvió el producto deseado, dejando ácido trietil amina clorhídrico, que después, se retiró por filtración al vacío. Después, el filtrado se lavó con salmuera (1 l) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (M+H)  $m/z$  494.

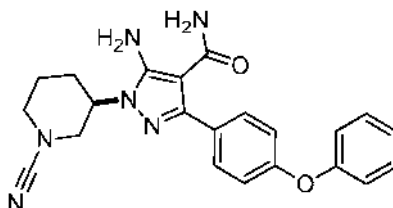
Etapa 10: preparación de 5-amino-3-(4-fenoxi-fenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carbonitrilo. Una solución de 3-[5-amino-4-ciano-3-(4-fenoxi-fenil)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxilato de bencilo (260 g, 527 mmol) en tetrahidrofurano de 2-metilo (5 l) se pasó a través de un aparato Midi a 65 °C, 7 ml/min, en hidrógeno completo, usando un cartucho de Pd al 10 %/C durante un periodo de 16 h. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. EM (M+H)  $m/z$  360.

Etapa 11: preparación de amida del ácido 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico. A una autoclave SS Parr de 2 l se le añadió una solución de 5-amino-3-(4-fenoxi-fenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carbonitrilo (189 g, 527 mmol) y etanol (550 ml). Después se añadió una solución de hidróxido sódico 2 N (880 ml) y la autoclave se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 30 min, después de lo cual la reacción se consideró finalizada. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío para proporcionar un sólido gomoso, que se trituró con acetonitrilo (500 ml), después se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de disolvente del 15-40 % de metanol / diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (135 g, 70 %). EM (M+H)  $m/z$  360.

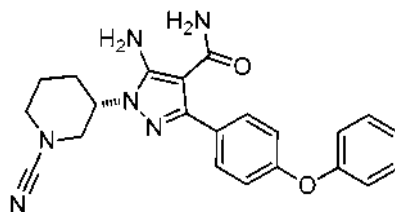
Etapa 12: preparación de 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol carboxamida. A una solución de amida del ácido 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico (1,17 g, 3,10 mmol) en N,N-dimetilformamida se le añadió carbonato potásico (643 mg, 4,65 mmol) seguido de bromuro de cianógeno (398 mg, 3,72 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h, después de lo cual los volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  403,188. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,45 (d,  $J = 8,79$  Hz, 2 H), 7,39 (t,  $J = 7,87$  Hz, 2 H), 7,14 (t,  $J = 7,32$  Hz, 1 H), 7,03 (t,  $J = 8,79$  Hz, 4 H), 6,44 (s a, 2 H), 4,31 - 4,38 (m, 1 H), 3,48 (s a, 1 H), 3,45 (d,  $J = 3,66$  Hz, 1 H), 2,98- 3,09 (m, 1 H), 1,90 (s a, 2 H), 1,76 - 1,88 (m, 2 H), 1,68 (t,  $J = 12,45$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 2

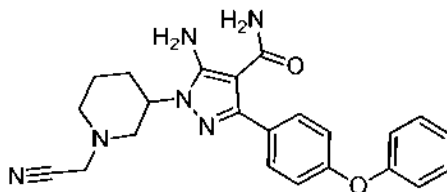
### 5-amino-1-[(3R)-1-cianopiperidin-3-il]-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



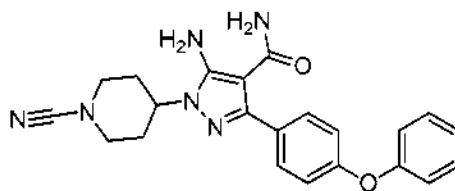
Se separó quiralmente *rac*-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol carboxamida (preparado como se describe en el **Ejemplo 1**) mediante cromatografía de fluidos supercríticos (col. OJ-H 30 x 250 mm, MeOH al 50 %, 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  403. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,45 (d,  $J = 8,79$  Hz, 2 H), 7,39 (t,  $J = 7,87$  Hz, 2 H), 7,14 (t,  $J = 7,32$  Hz, 1 H), 7,03 (t,  $J = 8,79$  Hz, 4 H), 6,44 (s a, 2 H), 4,31 - 4,38 (m, 1 H), 3,48 (s a, 1 H), 3,45 (d,  $J = 3,66$  Hz, 1 H), 2,98- 3,09 (m, 1 H), 1,90 (s a, 2 H), 1,76 - 1,88 (m, 2 H), 1,68 (t,  $J = 12,45$  Hz, 1 H).

**Ejemplo 3****5-amino-1-[(3S)-1-cianopiperidin-3-il]-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

5 Se separó quiralmente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol carboxamida (preparado como se describe en el **Ejemplo 1**) mediante cromatografía de fluidos supercríticos (col. OJ-H 30 x 250 mm, MeOH al 50 %, 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  403. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,45 (d,  $J = 8,79$  Hz, 2 H), 7,39 (t,  $J = 7,87$  Hz, 2 H), 7,14 (t,  $J = 7,32$  Hz, 1 H), 7,03 (t,  $J = 8,79$  Hz, 4 H), 6,44 (s a, 2 H), 4,31 - 4,38 (m, 1 H), 3,48 (s a, 1 H), 3,45 (d,  $J = 3,66$  Hz, 1 H), 2,98- 3,09 (m, 1 H), 1,90 (s a, 2 H), 1,76 - 1,88 (m, 2 H), 1,68 (t,  $J = 12,45$  Hz, 1 H).

**10 Ejemplo 4****5-amino-1-[1-(cianometil)piperidin-3-il]-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

15 Una mezcla de amida del ácido 5-amino-3-(4-fenoxi-fenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,27 mmol) (**Ejemplo 1**, Etapa 11), carbonato potásico (40 mg, 0,29 mmol) y bromoacetitrilo (38 mg, 0,32 mmol) en N,N-dimetilformamida se dejó en agitación a 50 °C durante 16 h. La suspensión se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  417. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,47(d,  $J = 8,79$  Hz, 2 H) 7,40 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 7,15 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1 H), 7,06 (t,  $J = 8,8$  Hz, 4 H), 6,40 (s a, 2 H), 4,23 - 4,33 (m, 1 H), 3,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 2,86 - 2,95 (m, 1 H), 2,78 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1 H), 2,55 (s a, 1 H), 2,07 - 2,18 (m, 1 H), 1,86 (s a, 1 H), 1,79 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1 H), 1,59 - 1,71 (m, 2 H).

**Ejemplo 5****5-amino-1-(1-cianopiperidin-4-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

25 Etapa 1: preparación de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de clorhidrato de piperidin-4-ona (150 g, 0,98 mol) en bicarbonato sódico acuoso saturado (3 l) se le añadió gota a gota una solución de clorocarbonato de bencilo (192 g, 1,13 mol) en dioxano (114 ml). La reacción se dejó en agitación 16 h a temperatura ambiente. Después, se extrajo la mezcla en acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (236 g, > 99 %).

30 Etapa 2: preparación de 4-(2-(*terc*-butoxicarbonil)hidrazono)piperidin-1-carboxilato de bencilo. Una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (236 g, 1,01 mol) y carboxilato de *terc*-butil hidrazina (133 g, 1,01 mol) en heptano (6,5 l) se calentó a reflujo durante 1 h. El precipitado resultante se filtró, proporcionando el compuesto del título (296 g, 0,84 mol).

35 Etapa 3: preparación de 4-(2-(*terc*-butoxicarbonil)hidrazinil)piperidin-1-carboxilato de bencilo. Una solución de 4-(2-(*terc*-butoxicarbonil)hidrazono)piperidin-1-carboxilato de bencilo (250 g, 0,72 mol) en tetrahidrofurano (1,7 l) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min, después se enfrió a 4 °C. Después, se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (50 g, 0,79 mol), asegurándose que la temperatura no excediese de 10 °C. La reacción se agitó durante un adicional de 10 min, después de lo cual se añadió gota a gota una solución de ácido para-tolueno sulfónico (150 g, 0,79 mol) en tetrahidrofurano (700 ml). La reacción se dejó en agitación durante un

adicional de 3 h. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo en bruto se extrajo en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, hidróxido sódico 1 N, salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se llevó a la siguiente etapa sin purificación (224 g, 90 %).

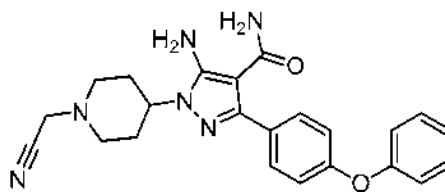
5 Etapa 4: preparación de clorhidrato de 4-hidrazinilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. Una solución de 4-(2-(*terc*-butoxicarbonil)hidrazinil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (174 g, 0,5 mol) en una solución al 50 % de metanol / ácido clorhídrico 4 N en dioxano (2 l) se dejó agitar a temperatura ambiente durante 48 h, después de lo cual se concentró al vacío. El sólido en bruto resultante de color blanco se trituró con diclorometano caliente, para proporcionar el compuesto del título (131 g, 96 %).

10 Etapa 5: preparación de 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-carboxamida. Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la amida del ácido 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico (**Ejemplo 1**, etapas 9-11), comenzando a partir de 2-[(4-fenoxi-fenil)-metoxi-metileno]-malononitrilo (**Ejemplo 1**, Etapa 3) y clorhidrato de 4-hidrazinilpiperidin-1-carboxilato de bencilo para proporcionar el compuesto del título.

15 Etapa 6: preparación de 5-amino-1-(1-cianopiperidin-4-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se preparó de acuerdo con el procedimiento para 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol carboxamida (**Ejemplo 1**, Etapa 12) empleando 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-carboxamida para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 8 %). EM (M+H) *m/z* 403. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 2H) 7,12 - 7,19 (m, 1 H), 7,05 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,35 (s, 2H), 4,21 - 4,30 (m, 1H), 3,51 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,09 - 3,18 (m, 2H), 1,94 - 2,05 (m, 2H), 1,85 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H).

### Ejemplo 6

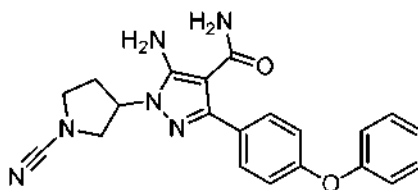
#### 5-amino-1-[1-(cianometil)piperidin-3-il]-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



25 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-amino-1-[1-(cianometil)piperidin-3-il]-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 4**) a partir de la 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 5**, Etapa 5) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 12 %). EM (M+H) *m/z* 417. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H) 6,36 (s, 2H), 4,08 - 4,18 (m, 1 H), 3,76 (s, 2H), 2,88 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,29 - 2,39 (m, 2 H), 1,98 (cd, *J* = 12,0, 3,7 Hz, 2H), 1,83 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H).

### Ejemplo 7

#### 5-amino-1-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



35 Etapa 1: preparación de (3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo. Una solución de (3S)-pirrolidin-3-ol (10,0 g, 0,12 mol) en diclorometano (130 ml) se enfrió a 5 °C. Se añadió trietilamina (16,9 ml, 0,12 mol), seguido de la adición gota a gota de clorofornato de bencilo (13,9 ml, 0,10 mol), asegurándose que la temperatura no excediese de 5 °C. Después, la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 48 h, después de lo cual se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El aceite en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter al 50 % / hexanos seguido de éter) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (14 g, 92 %).

40 Etapa 2: preparación de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de (3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo (7,5 g, 33,9 mmol) en diclorometano (1,2 l) se le añadieron N-óxido de 4-metilmorfolina (5,96 g, 50,0 mmol), perrutenato de tetrapropilamonio (0,60 g, 1,7 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (7,0 g). La mezcla de reacción se dejó en agitación en nitrógeno durante 2 h, después de lo cual se filtró a través de un lecho de gel de sílice y eluyó con éter dietílico. El filtrado pudo concentrarse para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (6,5 g, 88 %).

45 Etapa 3: preparación de 3-[2-(*terc*-butoxicarbonil)hidrazino]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de



3-oxopirrolidin-1-carboxilato de bencilo (3,0 g, 13,7 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió hidrazincarboxilato de *terc*-butilo (1,81 g, 13,7 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h, después se enfrió a 15 °C, después de lo cual se añadió cianoborohidruro sódico (0,86 g, 13,7 mmol), seguido de la adición gota a gota de ácido para-tolueno sulfónico (2,6 g, 15,1 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante un adicional de 16 h, después se concentró al vacío. El residuo resultante se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, después se añadió a 30 ml de hidróxido sódico acuoso 1 N y se dejó agitar durante 30 min. La capa acuosa se retiró y la orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (4,4 g, 97 %).

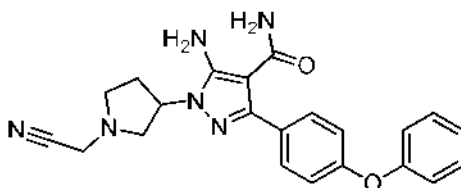
Etapa 4: preparación de 3-hidrazinpirrolidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 3-[2-(*terc*-butoxicarbonil)hidrazino]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (2,0 g, 6,4 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (6,0 ml). La solución se dejó en agitación a 60 °C durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se descargó y después, la capa acuosa se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (1,7 g, > 99 %).

Etapa 5: preparación de 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-pirrolidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxamida. Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la amida del ácido 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico (**Ejemplo 1**, etapas 9-11), comenzando a partir de 2-[(4-fenoxi-fenil)-metoxi-metileno]-malononitrilo (**Ejemplo 1**, Etapa 3) y 3-hidrazinpirrolidin-1-carboxilato de bencilo para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 6: preparación de 5-amino-1-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se preparó de acuerdo con el procedimiento para 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol carboxamida (**Ejemplo 1**, Etapa 12) empleando 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-pirrolidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxamida para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 8%). EM (M+H) *m/z* 389. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,06 (dd, *J* = 10,8, 8,24 Hz, 4H), 6,42 (s, 2H), 4,88 - 4,98 (m, 1H), 3,74 (dd, *J* = 10,3, 6,6 Hz, 1 H), 3,43 - 3,67 (m, 3H), 2,14 - 2,33 (m, 2H).

### Ejemplo 8

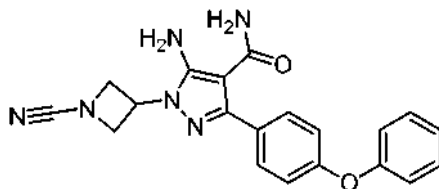
#### 5-amino-1-[1-(cianometil)pirrolidin-3-il]-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-amino-1-[1-(cianometil)piperidin-3-il]-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 4**) a partir de la 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 7**, Etapa 5) y bromoacetnitrilo para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 402,7. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) *m/z* 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,12 - 7,21 (m, 1H), 7,00 - 7,12 (m, 4H), 6,41 (s, 2H), 4,81 - 4,96 (m, 1H), 3,81 - 3,90 (m, 2 H), 3,01 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,75 - 2,88 (m, 2H), 2,64 - 2,75 (m, 1H), 2,10 - 2,36 (m, 2H).

### Ejemplo 9

#### 5-amino-1-(1-cianoazetidm-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Etapa 1: preparación de 1-(difenilmetil)azetidm-3-ona. A una solución en agitación del complejo de trióxido de azufre-piridina (69 g, 432,95 mmol) en dimetilsulfóxido (172,6 ml) se le añadió gota a gota una solución de ácido 1-(difenilmetil)azetidm-3-ol clorhídrico (20 g, 72,52 mmol) y trietilamina (50,5 ml, 362,6 mmol) en tetrahidrofurano (69 ml) durante 10 minutos. La solución se dejó en agitación durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo en acetato de etilo al 50 % / hexanos. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (11,4 g, 66 %).

Etapa 2: preparación de 2-[1-(difenilmetil)azetidm-3-ilideno]hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo. Una solución de 1-(difenilmetil)azetidm-3-ona (11,4 g, 48,0 mmol) en metanol (110 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo (6,3 g, 48,0 mmol), seguido de la adición gota a gota de ácido acético (5,56

ml). La reacción se dejó en agitación durante 16 h. Los disolventes se retiraron al vacío, y el residuo resultante se disolvió en diclorometano y se lavó con hidróxido sódico 1 N, después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El sólido en bruto se purificó por trituración con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15,8 g, 94 %).

Etapa 3: preparación de 2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo. Una solución de 2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-ilideno]hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo (15,8 g, 45,0 mmol) en ácido acético (120 ml) se enfrió a 0 °C. Después, se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (2,82 g, 45,0 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 h. La mayoría del disolvente se retiró al vacío, y la suspensión resultante se neutralizó después a pH = 7 con hidróxido sódico 1 N. El compuesto deseado se extrajo en diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por trituración con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (15 g, 95 %).

Etapa 4: preparación de 1-benzhidril-3-hidrazinilazetidina. A una solución de 2-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo (19,3 g, 54,6 mmol) en dioxano (633 ml) a 0 °C se le añadió lentamente ácido clorhídrico 4 M en dioxano (290 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó a través de la trituración con éter dietílico, proporcionando la sal de clorhidrato del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16,5 g, > 99 %).

Etapa 5: preparación de 5-amino-1-(1-benzhidrilazetidín-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo. Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para 3-[5-amino-4-ciano-3-(4-fenoxi-fenil)-pirazol-1-il]-piperidín-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 1**, etapa 9) empleando 2-[(4-fenoxi-fenil)-metoxi-metileno]-malononitrilo (**Ejemplo 1**, Etapa 3) (1,0 g, 3,25 mmol) y 1-benzhidril-3-hidrazinilazetidina (0,69 g, 6,82 mmol) a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título como la sal del ácido clorhídrico (1,04 g, 64 %). EM (M+H) *m/z* 498. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,50 - 7,38 (m, 5H), 7,34 - 7,24 (m, 4H), 7,24 - 7,15 (m, 4H), 7,15 - 7,03 (m, 4H), 6,82 (s, 2H), 4,97 (t, *J* = 7,03 Hz, 1 H), 4,57 (s, 1 H), 3,63 - 3,52 (m, 2H), 3,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H).

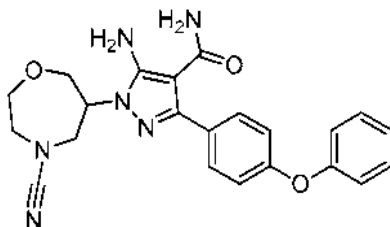
Etapa 6: preparación de 5-amino-1-(azetidín-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo. Una solución de 5-amino-1-(1-benzhidrilazetidín-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (0,29 g, 0,58 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) en metanol (30 ml) se ejecutó a través de un cartucho de hidróxido de paladio al 20 % en un aparato de H-cubo a 50 °C dos veces. Después, la solución se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,19 g, 98 %).

Etapa 7: preparación de 5-amino-1-(azetidín-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se preparó a partir de 5-amino-1-(azetidín-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (414 mg, 0,580 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para la amida del ácido 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidín-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico (**Ejemplo 1**, Etapa 11) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 20%). EM (M+H) *m/z* 350. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,03 - 8,87 (m, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 1 H), 7,14 - 7,05 (m, 4H), 6,49 (s, 2H), 5,41 - 5,31 (m, 1 H), 4,44 - 4,26 (m, 4H), 3,43 - 3,27 (m, 1 H).

Etapa 8: preparación de 5-amino-1-(1-cianoazetidín-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la 5-amino-1-(1-cianopiperidín-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 1**, Etapa 12) a partir de la 5-amino-1-(azetidín-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 67 %). EM (M+H) *m/z* 375. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) *m/z* 7,55 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,08 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 4H), 6,41 (s, 2H), 5,28 (quint., *J* = 7,0 Hz, 1 H), 4,50 (d, *J* = 7,0 Hz, 5H).

## Ejemplo 10

### 5-amino-1-(4-ciano-1,4-oxazepan-6-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Etapa 1: preparación de 6-metileno-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (10,0 g, 80,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (130 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (5,8 g, 174,0 mmol) en una porción individual. La reacción se dejó agitar a 0 °C durante 10 min, después de lo cual se añadió lentamente una solución de N-(*terc*-butoxicarbonil)-2-aminoetanol (12,9 g, 80,0 mmol) en tetrahydrofurano (100 ml) a través de una cánula. Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un adicional de 2 h, después del cual el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se repartió entre agua y una mezcla 2:1 de acetato de etilo:hexanos. Después de la extracción, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El aceite en bruto resultante se purificó por destilación (2 mm de Hg, 85 °C) para proporcionar el compuesto del título en

forma de un aceite transparente (7,9 g, 46 %).

Etapa 2: preparación de 6-oxo-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 6-metileno-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (4,0 g, 18,76 mmol) en dioxano (80 ml) se le añadió una solución de peryodato sódico (8,0 g, 37,4 mmol) en agua (80 ml), seguido de 1,2 ml de una solución caliente al 2,5 % de tetraóxido de osmio en *terc*-butanol. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48 h, después de lo cual se añadieron agua y salmuera y el producto deseado se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El aceite de color pardo resultante se pasó a través de un lecho de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente.

Etapa 3: preparación de 6-{2-[(benciloxi)carbonil]hidrazino}-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 6-oxo-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 9,29 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió hidrazinacarboxilato de bencilo (1,54 g, 9,29 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h, después se enfrió a 0 °C, después de lo cual se añadió cianoborohidruro sódico (584 mg, 9,29 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución de ácido para-tolueno sulfónico (1,77 g, 9,29 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un adicional de 24 h, después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. Después, a la capa orgánica se le añadió hidróxido sódico 1 N (15 ml), y la mezcla se dejó en agitación durante 3 h, después de lo cual la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en éter dietílico y se pasó a través de un lecho de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (2,9 g, 89 %).

Etapa 4: preparación de 6-hidrazin-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 6-{2-[(benciloxi)carbonil]hidrazino}-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (2,9 g, 8,3 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (500 mg, húmedo al 50 %). La mezcla se puso en hidrógeno (0,34 MPa (50 psi), agitador Parr) durante 24 h, después de lo cual se filtró a través de Celite y se lavó varias veces con etanol. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (1,8 g, 94 %).

Etapa 5: preparación de 6-[5-amino-4-ciano-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo. Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el 3-[5-amino-4-ciano-3-(4-fenoxi-fenil)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 1**, Etapa 9) a partir de 2-[(4-fenoxi-fenil)-metoxi-metileno]-malononitrilo (**Ejemplo 1**, Etapa 3) y 6-hidrazin-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 475,9.

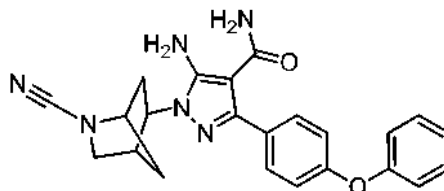
Etapa 6: preparación de 5-amino-1-(1,4-oxazepan-6-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo. Una solución de 6-[5-amino-4-ciano-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo en partes iguales de diclorometano, ácido trifluoroacético y trietil silano (30 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 376,9.

Etapa 7: preparación de 5-amino-1-(1,4-oxazepan-6-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida. El compuesto del título se preparó a partir de 5-amino-1-(1,4-oxazepan-6-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento descrito para la amida del ácido 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico (**Ejemplo 1**, Etapa 11).

Etapa 8: preparación de 5-amino-1-(4-ciano-1,4-oxazepan-6-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida. El compuesto del título se preparó a partir de 5-amino-1-(1,4-oxazepan-6-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida de acuerdo con los procedimientos descritos para la 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol carboxamida (**Ejemplo 1**, Etapa 12). EM (M+H) *m/z* 419. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,47(d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,06 (t, *J* = 8,8 Hz, 4H), 6,40 (s a, 2 H), 4,23 - 4,33 (m, 1 H), 3,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 3,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 2,86 - 2,95 (m, 1 H), 2,78 (d, *J* = 10,3 Hz, 1 H), 2,55 (s a, 1 H), 2,07 - 2,18 (m, 1 H), 1,86 (s a, 1 H), 1,79 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 1,59 - 1,71 (m, 2 H).

### Ejemplo 11

#### 5-amino-1-(2-ciano-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Etapa 1: preparación de 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de bencilo. Una mezcla de ciclopenta-1,3-dieno (220 g, 3,33 mol), cloruro de amonio (535 g, 10 mol) en agua (2,5 l) y una solución de formaldehído (405 ml, 5 mol, 37 %) se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y se enfrió a 0 °C. A la mezcla se le añadieron cloroforniato de bencilo (568 g, 3,33 mol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 l) acuoso saturado con agitación mecánica durante 2 h a 0 °C. Después, la mezcla se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con diclorometano (1 l x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / EtOAc, 50:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto del título (252 g, 33,0 %) en forma de un aceite de color

amarillo.

Etapa 2: preparación de 5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de bencilo. A una solución de 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de bencilo (100 g, 0,44 mol) en tetrahidrofurano anhidro (550 ml) se le añadió una solución de metilsulfuro de borano (86,3 g, 108 ml, 1,135 mol) en tetrahidrofurano (1140 ml) gota a gota a -70 °C. Después de 15 min, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó por la adición secuencial de agua (250 ml), NaOH acuoso (250 ml, 6 M, 1,54 mol) y después peróxido de hidrógeno (250 ml, 250 g, 30 %, 2,2 mol) entre 0-10 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otra 1 h y después se concentró. El residuo se repartió entre éter (2 l) y agua (1 l). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / EtOAc, 4:1; 1/1) para proporcionar el compuesto del título (58 g, 26,6 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 - 7,39 (m, 5H), 5,12 - 5,22 (m, 2H), 4,05 - 4,35 (m, 2H), 3,29 - 3,32 (m, 1 H), 2,93 - 3,02 (m, 1 H), 2,51 (m, 1 H), 1,86 - 1,99 (m, 2H), 1,48 - 1,63 (m, 2H).

Etapa 3: preparación de 5-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de bencilo. A una solución de 5-hidroxi-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de bencilo (29 g, 0,117 mol) en diclorometano anhidro (600 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (75 g, 0,175 mol) en porciones a 10 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (1 M, 1100 ml) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso (1 M, 1100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (48 g, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo.

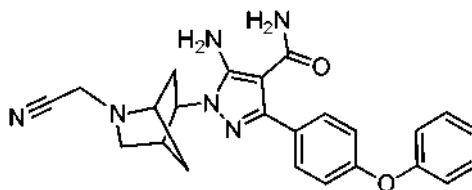
Etapa 4: preparación de 5-(2-(terc-butoxicarbonil)hidrazinil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de bencilo. A una solución de 5-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de bencilo (24 g, 0,098 mol) en tetrahidrofurano (380 ml x 2) se le añadió Boc hidrazina (13 g, 0,098 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 15 °C y se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (6,2 g, 0,098 mol). Una solución de ácido p-toluenosulfónico (18,6 g, 0,098 mol) en tetrahidrofurano (180 ml) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (800 ml) y la solución se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (800 ml). La capa orgánica se agitó con NaOH acuoso (1 N, 300 ml) durante 1 h. Después de eso, la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo / EtOAc, 1:1) para proporcionar el compuesto del título (38 g, 53,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 5: preparación de 5-hidrazinil-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de bencilo. A una solución de 5-(2-(terc-butoxicarbonil)hidrazinil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de bencilo (19 g, 0,053 mol) en metanol (200 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (200 ml, 4 M, 0,8 mol) a -5 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título (12 g, 29 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,40 - 7,45 (m, 5H), 5,10 - 5,14 (m, 2H), 4,25 - 4,36 (m, 1 H), 3,68 - 3,71 (m, 1 H), 3,43 - 3,52 (m, 2H), 2,89 (m, 1 H), 2,12 - 2,16 (m, 2H), 1,69 - 1,87 (m, 2H).

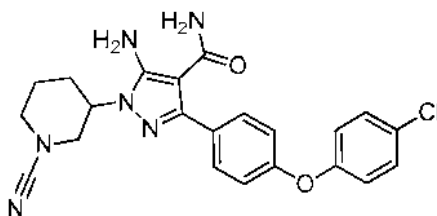
Etapa 6: preparación de 5-(5-amino-4-ciano-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de bencilo. A una solución de 5-hidrazinil-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de bencilo (6,5 g, 0,017 mol) y 2-[(4-fenoxi-fenil)-metoxi-metileno]-malononitrilo (**Ejemplo 1**, Etapa 3) (4,78 g, 0,017 mol) en etanol (200 ml) se le añadió trietilamina (5 ml, 0,035 mol) a -10 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se filtró para proporcionar el compuesto del título (7,0 g, 80,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 7: preparación de 5-amino-1-(2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida. Una mezcla de 5-(5-amino-4-ciano-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de bencilo (0,9 g, 1,78 mmol) y NaOH acuoso (2,5 N, 5 ml, 12,5 mmol) en etanol (10 ml) se trató con irradiación con microondas a 145 °C durante 20 min. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,69 g).

Etapa 8: preparación de 5-amino-1-(2-ciano-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida. A una mezcla de 5-amino-1-(2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (1,2 g, 3,08 mmol) y bromuro de cianógeno (3,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 g, 6,16 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (252 mg) en forma de un sólido. EM (M+H) m/z 415. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,59 - 7,61 (m, 2H), 7,39 - 7,43 (m, 2H), 7,03 - 7,19 (m, 5H), 6,37 (s, 2H), 4,72 - 4,75 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,17 - 3,23 (m, 2H), 2,91 (m, 1 H), 2,66 - 2,69 (m, 1 H), 2,07 - 2,12 (m, 1H), 1,77 - 1,83 (m, 2H).

**Ejemplo 12****5-amino-1-[2-(cianometil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-amino-1-[1-(cianometil)piperidin-3-il]-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 4**) a partir de la 5-amino-1-(2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 11**, Etapa 7) y bromoacetronitrilo. EM (M+H) *m/z* 429. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,35 - 7,52 (m, 4H), 7,05 - 7,19 (m, 5H), 6,36 (s, 2H), 4,57 - 4,60 (m, 1 H), 3,75 - 3,88 (m, 2H), 3,33 (m, 1 H), 2,53 - 2,63 (m, 2H), 1,84 - 1,86 (m, 2H), 1,57 - 1,60 (m, 1 H).

**Ejemplo 13****10 5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

Etapa 1: preparación de 4-(4-clorofenoxi)benzoato de metilo. Se añadieron ácido (4-clorofenil)borónico (25,4 g, 162,82 mmol), polvo de tamices moleculares de 4 Å (16 g), 4-dimetilaminopiridina (39,5 g, 325,65 mmol) y acetato de cobre (II) anhidro (39,0 g, 217,11 mmol) a una solución de 4-hidroxibenzoato de metilo (16,5 g, 108,55 mmol) en diclorometano seco (1000 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 48 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc al 8 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (14 g, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (M+H) *m/z* 263. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,02 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 3,88 (s, 3H).

Etapa 2: preparación de ácido 4-(4-clorofenoxi)benzoico. A una suspensión de 4-(4-clorofenoxi)benzoato de metilo (14,0 g, 53,43 mmol) en metanol-agua (5:1,360 ml), se le añadió NaOH (10,68 g, 267,11 mmol) a 0 °C, después, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. El metanol se retiró por destilación, se añadió agua (500 ml) al residuo y se lavó con éter dietílico (3x100 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 2 N y después se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (10,5 g, rendimiento del 79%) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (M+H) *m/z* 247. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 12,83 (s a, 1 H), 7,95 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,07 (d, 2H).

Etapa 3: preparación de cloruro de 4-(4-clorofenoxi)benzoílo. Se calentó a reflujo ácido 4-(4-clorofenoxi)benzoico (10,5 g, 42,33 mmol) en cloruro de tionilo (110 ml) durante 4 h. Los volátiles se evaporaron y el compuesto del título en bruto se llevó a la siguiente etapa.

Etapa 4: preparación de 2-((4-(4-clorofenoxi)fenil)(metoxi)metileno)-malononitrilo. Se añadió gota a gota una solución de malononitrilo (3,54 g, 53,66 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a una suspensión en agitación de hidruro sódico (3,96 g, al 60 % en aceite mineral, 158,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 min, se añadió gota a gota cloruro de 4-(4-clorofenoxi)benzoílo (11,0 g, 41,35 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (28 ml, 288,89 mmol), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre acetato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc al 5-8 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (6,0 g, rendimiento del 47 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,73 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 3,92 (s, 3H).

Etapa 5: preparación de 3-(5-amino-3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. Se añadió trietilamina (8,6 ml, 19,35 mmol) a una mezcla agitada de 2-((4-(4-clorofenoxi)fenil)(metoxi)metileno)malononitrilo (6,0 g, 19,35 mmol) y clorhidrato del éster bencilico del ácido 3-hidrazin-piperidin-1-carboxílico (**Ejemplo 1**, Etapa 8) (5,5 g, 57,89 mmol) en etanol (60 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h el sólido precipitado se retiró por filtración. El sólido se lavó con etanol y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (7,2 g, rendimiento del 70 %). EM (M+H) *m/z* 526.

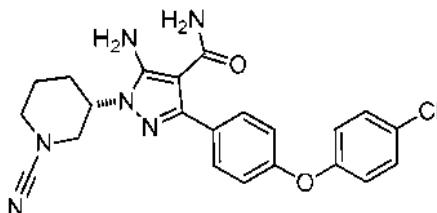
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,0 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (m, 5H), 7,12 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,77 (s, 2H), 5,06 (s a, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,50 (m, 1 H).

Etapa 6: preparación de 5-amino-3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Una solución ac. 2,5 M fría de NaOH (70 ml) se añadió a una solución de 3-(5-amino-3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (7,2 g, 13,66 mmol) en etanol (70 ml) en un tubo cerrado herméticamente de 250 ml y la mezcla resultante se calentó con agitación a 140 °C durante 48 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,6 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,21 (s, 1 H), 7,49 (m, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,10 (m, 4H), 6,36 (s, 2H), 4,20 (m, 1 H), 3,11 (m, 1 H), 2,97 (m, 2H), 2,50 (m, 1 H), 1,93 (m, 2H), 1,76 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H).

Etapa 7: preparación de 5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se añadió carbonato potásico (1,33 g, 9,52 mmol) a una solución de 5-amino-3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (2,6 g, 6,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml), después de agitarse durante 5 minutos, se añadió bromuro de cianógeno (670 mg, 6,99 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (100-200 malla) usando EtOAc al 30-50 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (6,2 g, 77 %). EM (M+H) *m/z* 437. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,5 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,45 (s, 2H), 5,6 (a, 1 H), 4,37 (m, 1 H), 3,48 (dd, 1 H), 3,35 (m, 2H), 3,07 (dt, 1H), 1,87 (m, 3H), 1,70 (m, 1H).

#### Ejemplo 14

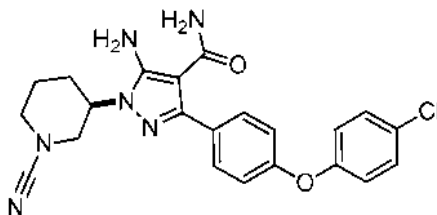
##### 5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-[(3S)-1-cianopiperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida



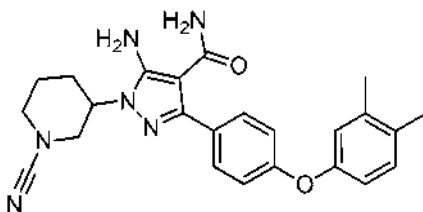
Se separó quiralmente rac-5-amino-3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 13**) por HPLC preparativa (ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, columna de 5 μm, hexano/etanol, 50/50, caudal 0,8 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 436,8. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,5 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,45 (s, 2H), 5,6 (a, 1 H), 4,37 (m, 1 H), 3,48 (dd, 1 H), 3,35 (m, 2H), 3,07 (dt, 1 H), 1,87 (m, 3H), 1,70 (m, 1 H). SOR +57,6 (c, 0,5 % en MeOH)

#### Ejemplo 15

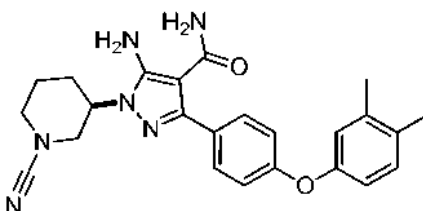
##### 5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-cianopiperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida



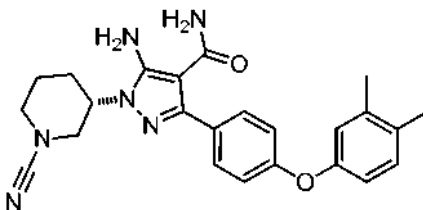
Se separó quiralmente rac-5-amino-3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 13**) por HPLC preparativa (ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, columna de 5 μm, hexano/etanol, 50/50, caudal 0,8 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 436,8. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,5 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,45 (s, 2H), 5,6 (a, 1 H), 4,37 (m, 1 H), 3,48 (dd, 1 H), 3,35 (m, 2H), 3,07 (dt, 1 H), 1,87 (m, 3H), 1,70 (m, 1 H). SOR -56,8 (c, 0,5 % en MeOH).

**Ejemplo 16****5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

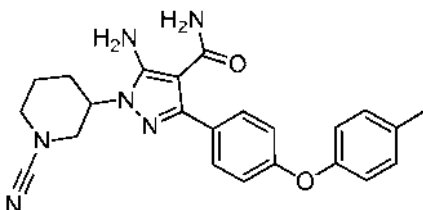
5 Se preparó de manera análoga a 5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 15**) empleando ácido (3,4-dimetilfenil)borónico para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  431. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7,45 (d, 2H), 7,17 (d, 1 H), 6,98 (d, 2H), 6,90 (s, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 6,42 (s, 2H), 4,37 (m, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,35 (m, 2H), 3,07 (t, 1 H), 2,20 (s, 6H), 1,7-1,97 (m, 4H).

**Ejemplo 17****(R)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

10 Se separó quiralmente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 16**) por HPLC preparativa (ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, columna de 5  $\mu\text{m}$ , hexano/etanol, 70/30, caudal 1,0 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  431. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7,45 (d, 2H), 7,17 (d, 1 H), 6,98 (d, 2H), 6,90 (s, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 6,42 (s, 2H), 4,37 (m, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,35 (m, 2H), 3,07 (t, 1 H), 2,20 (s, 6H), 1,7-1,97 (m, 4H).

**Ejemplo 18****(S)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

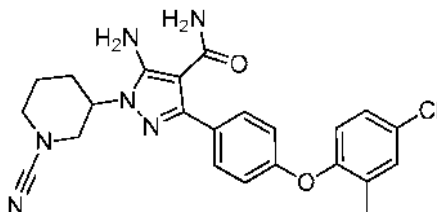
20 Se separó quiralmente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 16**) por HPLC preparativa (ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, columna de 5  $\mu\text{m}$ , hexano/etanol, 70/30, caudal 1,0 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  431. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7,45 (d, 2H), 7,17 (d, 1 H), 6,98 (d, 2H), 6,90 (s, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 6,42 (s, 2H), 4,37 (m, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,35 (m, 2H), 3,07 (t, 1 H), 2,20 (s, 6H), 1,7-1,97 (m, 4H).

**Ejemplo 19****5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

Se preparó de manera análoga a 5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 15**) empleando ácido (4-dimetilfenil)borónico para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 431. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,46 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,0 (m, 4H), 6,35 (s, 2H), 5,06 (s a, 2H), 4,16 (m, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 2,90 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,73 (m, 1 H), 1,45 (m, 1H).

## 5 Ejemplo 20

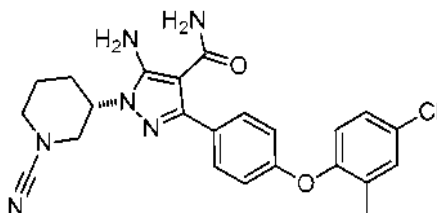
### 5-amino-3-[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



Se preparó de manera análoga a 5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 15**) empleando ácido (4-dimetilfenil)borónico para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 451. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,43 (m, 3H), 7,27 (dd, 1 H), 6,90 (m, 3H), 6,43 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (dt, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,65-1,95 (m, 4H).

## Ejemplo 21

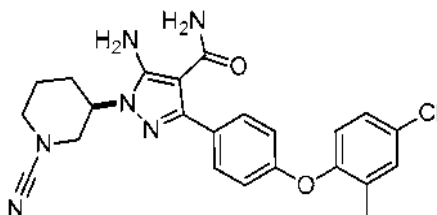
### (S)-5-amino-3-[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



Se separó quiralmente rac-5-amino-3-[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 20**) por HPLC preparativa (ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, columna de 5 μm, hexano/etanol, 30/70, caudal 0,8 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 451. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,45 (m, 3H), 7,27 (dd, 1 H), 7,0 (m, 3H), 6,43 (s, 2H), 5,5-6,3 (a, 2H), 4,35 (m, 1 H), 3,50 (dd, 1 H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (dt, 1 H), 2,18 (s, 3H), 1,65-1,95 (m, 4H). SOR +61,2 (c, 0,5 % en cloroformo)

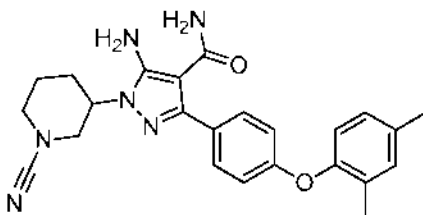
## Ejemplo 22

### (R)-5-amino-3-[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

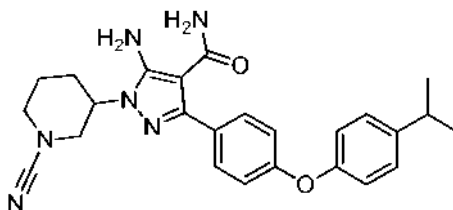


Se separó quiralmente rac-5-amino-3-[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 20**) por HPLC preparativa (ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, columna de 5 μm, hexano/etanol, 30/70, caudal 0,8 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 451. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,45 (m, 3H), 7,27 (dd, 1 H), 7,0 (m, 3H), 6,45 (s, 2H), 5,5-6,3 (a, 2H), 4,35 (m, 1 H), 3,50 (dd, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (dt, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,65-1,95 (m, 4H). SOR -59,2 (c, 0,5 % en cloroformo)

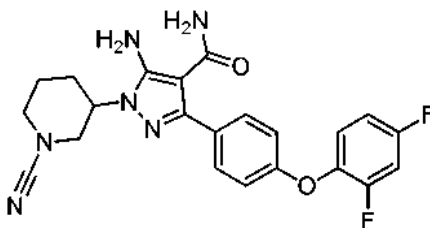


**Ejemplo 23****5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-dimetilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

- 5 Se preparó de manera análoga a 5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 15**) empleando ácido (2,4-dimetilfenil)borónico para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 431. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (s, 1 H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 3,44 (m, 2H), 3,11 (m, 1 H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

**Ejemplo 24****10 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(4-isopropilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

- 15 Se preparó de manera análoga a 5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 15**) empleando ácido (4-isopropilfenil)borónico para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 445. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,37 (m, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,45 (m, 2H), 3,11 (m, 1 H), 2,92 (m, 1 H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,27 (d, 6H).

**Ejemplo 25****5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

- 20 Etapa 1: preparación de 4-(2,4-difluorofenoxi)benzoato de metilo. Se añadieron polvo de tamices moleculares de 4 Å (17 g), ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (17,34 g, 133,33 mmol), DMAP (27,13 g, 222,22 mmol) y acetato de cobre (II) anhidro (30,3 g, 166,7 mmol) a una solución de 2,4-difluorofenol (20,0 g, 111,11 mmol) en diclorometano seco (800 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 48 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (100-200 malla), eluyendo con EtOAc al 8 % en éter de petróleo para dar compd-2X10 (15 g, 51,2 %) en forma de un sólido. EM (M+H) *m/z* 265. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,97 (d, 2H), 7,56 (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,20 (t, 1 H), 7,05 (d, 2H), 3,83 (s, 3H).
- 25 Etapa 2: preparación de ácido 4-(2,4-difluorofenoxi)benzoico. A una suspensión de 4-(2,4-difluorofenoxi)benzoato de metilo (15,0 g, 56,82 mmol) en metanol (525 ml) se le añadieron agua (63 ml) y microgránulos de NaOH (12,22 g, 284,11 mmol) a 0 °C, después, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. El metanol se retiró por destilación y se añadió agua. El residuo se acidificó con HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (12,0 g, 91,5 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (M+H) *m/z* 249. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 12,85 (s a, 1 H), 7,92 (d, 2H), 7,52 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,20 (t, 1 H), 7,00 (d, 2H).
- 35

Etapa 3: preparación de cloruro de 4-(2,4-difluorofenoxi)benzoílo. Se calentó a reflujo ácido 4-(2,4-difluorofenoxi)benzoico (3,0 g, 30 mmol) en cloruro de tionilo (80 ml) durante una noche. Los volátiles se evaporaron para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: preparación de 2-((4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)(metoxi)metileno)-malononitrilo. Se añadió gota a gota una solución de malononitrilo (1,0 g, 15,52 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a una suspensión en agitación de NaH (574 mg, 23,9 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de agitar durante 30 min, se añadió gota a gota cloruro de 4-(2,4-difluorofenoxi)benzoílo (3,2 g, 11,94 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó (~3 h). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (7,7 ml, 83,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (100-200 malla) eluyendo con EtOAc al 12 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,8 g) en forma de un líquido. EM (M+H) *m/z* 297. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,71 (d, 2H), 7,52 (m, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 7,20 (t, 1 H), 7,16 (d, 2H), 3,93 (s, 3H).

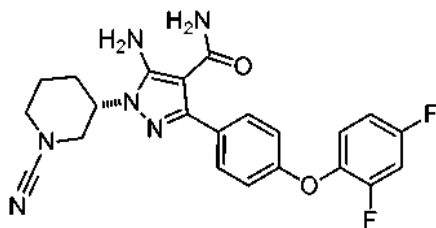
Etapa 5: preparación de 3-(5-amino-4-ciano-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. Se añadió trietilamina (2,2 ml 14,4 mmol) a una mezcla en agitación de 2-((4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)(metoxi)metileno)malononitrilo (1,5 g, 4,8 mmol) y clorhidrato del éster bencílico del ácido 3-hidrazin-piperidin-1-carboxílico (**Ejemplo 1**, Etapa 8) (1,4 g, 4,8 mmol) en etanol (30 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h el precipitado se filtró. El sólido resultante se lavó con etanol y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 40 %). EM (M+H) *m/z* 530. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,78 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,33 (m, 6H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,78 (s, 2H), 5,06 (s a, 2H), 4,26 (m, 1 H), 3,99 (m, 2H), 3,30 (m, 1 H), 2,97 (t, 1 H), 2,21 (s, 3H), 1,90 (m, 3H), 1,48 (m, 1 H).

Etapa 6: preparación de 5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3 il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Una solución ac. 2,5 M fría de NaOH (20 ml) a una mezcla de 3-(5-amino-4-ciano-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,8 g, 3,39 mmol) en etanol (20 ml) se cargó en un tubo cerrado herméticamente de 100 ml. La mezcla se calentó con agitación a 140 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,4 g). EM (M+H) *m/z* 414. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,45 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,30 (s, 2H), 5,17 (t, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,0 (d, 1H), 2,7-2,90 (m, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,48 (m, 1 H).

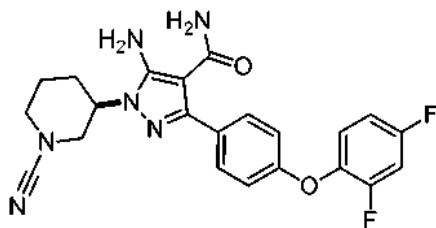
Etapa 7: preparación de 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida. Se añadió carbonato potásico (450 mg, 3,3 mmol) a una solución de 5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (0,9 g, 2,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml). Después de agitar durante 5 min, se añadió bromuro de cianógeno (260 mg, 2,42 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. El precipitado resultante se filtró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (100-200 malla) con EtOAc al 50 %/hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (1,3 g). EM (M+H) *m/z* 439. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 7,52 (m, 1 H), 7,48 (d, 2H), 7,35 (m, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 7,01 (d, 2H), 6,43 (s, 2H), 4,35 (m, 1 H), 3,50 (d, 1 H), 3,35 (m, 2H), 3,03 (t, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,80 (m, 2H), 1,48 (m, 1 H).

### Ejemplo 26

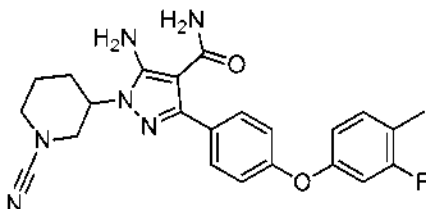
#### 5-amino-1-[(3S)-1-cianopiperidin-3-il]-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida



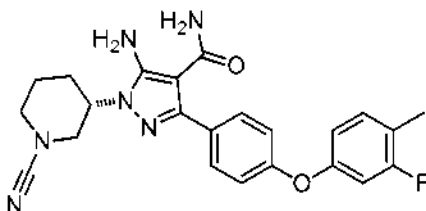
Se separó quiralmente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 25**) por HPLC preparativa (ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, columna de 5 µm, hexano/etanol, 30/70, caudal 0,8 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,52 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,18 (t, 1 H), 7,01 (d, 2H), 6,43 (s, 2H), 5,2-6,2 (a, 2H), 4,35 (m, 1 H), 3,50 (d, 1 H), 3,35 (m, 2H), 3,03 (t, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,80 (m, 2H), 1,48 (m, 1 H). EM (M+H) *m/z* 439. SOP: +56,8° (C = 0,5 % en MeOH).

**Ejemplo 27****5-amino-1-[(3R)-1-cianopiperidin-3-il]-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

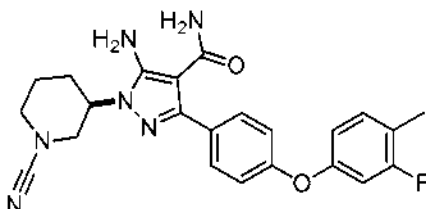
5 Se separó quiralmemente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 25**) por HPLC preparativa (ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, columna de 5  $\mu$ m, hexano/etanol, 30/70, caudal 0,8 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 439. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7,52 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,43 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,03 (t, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,48 (m, 1H). SOP: -52,4° (C = 0,5 % en MeOH).

10 **Ejemplo 28****5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3-fluoro-4-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

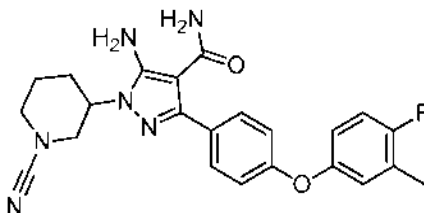
15 Se preparó de manera análoga a 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 25**) empleando 3-fluoro-4-metilfenol para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 435. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7,50 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,90 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (dt, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,65-1,95 (m, 4H).

**Ejemplo 29****(S)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3-fluoro-4-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

20 Se separó quiralmemente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3-fluoro-4-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 28**) por HPLC preparativa (ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, columna de 5  $\mu$ m, hexano/etanol, 50/50, caudal 1,0 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7,50 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,90 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (dt, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,65-1,95 (m, 4H). SOP: +59,6° (C = 0,5 % en MeOH).

**Ejemplo 30****(R)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3-fluoro-4-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

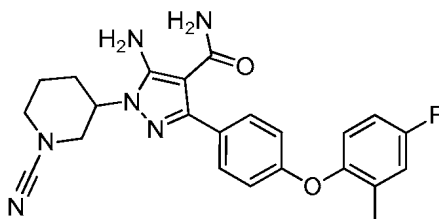
- 5 Se separó quiralmemente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3-fluoro-4-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 28**) por HPLC preparativa (ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, columna de 5  $\mu$ m, hexano/etanol, 50/50, caudal 1,0 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  435. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7,50 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,90 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,35 (m, 1 H), 3,50 (dd, 1 H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (dt, 1 H), 2,22 (s, 3H), 1,65-1,95 (m, 4H). SOP: - 64° (C = 0,5 % en MeOH).

**Ejemplo 31****5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

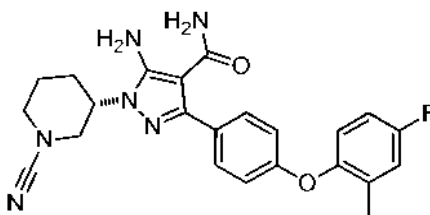
- 10 Se preparó de manera análoga a 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 25**) empleando 4-fluoro-3-metilfenol para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  435. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7,48 (d, 2H), 7,18 (t, 1 H), 7,03 (m, 3H), 6,92 (m, 1 H), 6,43 (s, 2H), 4,36 (m, 1 H), 3,50 (d, 1 H), 3,35 (m, 2H), 3,04 (t, 1 H), 2,21 (s, 3H), 1,65-1,95 (m, 4H).

**Ejemplo 32**

- 15 **5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

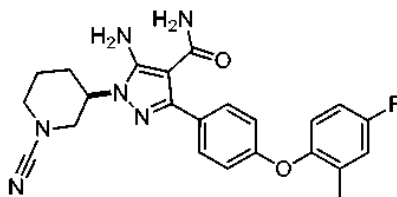


- 20 Se preparó de manera análoga a 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 25**) empleando 4-fluoro-2-metilfenol para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  435. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7,42 (d, 2H), 7,23 (d, 1 H), 7,04 (m, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,42 (s, 2H), 4,36 (m, 1 H), 3,47 (m, 1 H), 3,32 (m, 2H), 3,06 (t, 1 H), 2,18 (s, 3H), 1,62-1,92 (m, 4H).

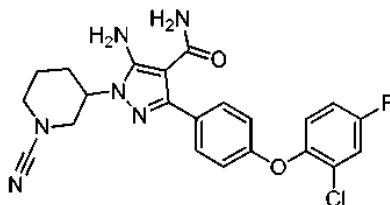
**Ejemplo 33****(S)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

- 25 Se separó quiralmemente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 32**) por HPLC preparativa (ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, columna de 5  $\mu$ m, hexano/etanol, 50/50, caudal 1,0 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  435. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7,42 (d, 2H), 7,23 (d, 1 H), 7,04 (m, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,42 (s, 2H), 5,2-6,0 (a, 2H), 4,36 (m, 1 H), 3,47 (m, 1 H), 3,32 (m, 2H), 3,06 (t, 1 H), 2,18 (s, 3H), 1,62-1,92 (m, 4H). SOR: +53,2° (C = 0,5 % en MeOH).

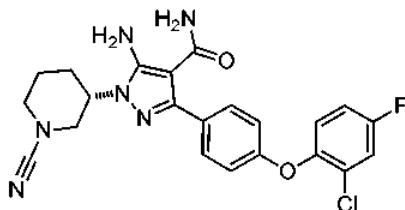
30

**Ejemplo 34****(R)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

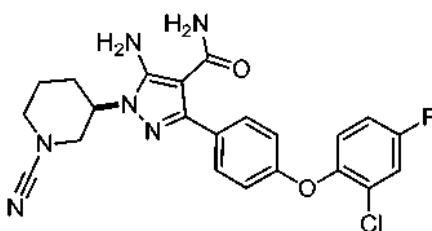
5 Se separó quiralmemente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 32**) por HPLC preparativa (ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, columna de 5  $\mu$ m, hexano/etanol, 50/50, caudal 1,0 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 435. RMN  $^1$ H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7,42 (d, 2H), 7,23 (d, 1 H), 7,04 (m, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,42 (s, 2H), 5,2-6,0 (a, 2H), 4,36 (m, 1 H), 3,47 (m, 1 H), 3,32 (m, 2H), 3,06 (t, 1 H), 2,18 (s, 3H), 1,62-1,92 (m, 4H). SOR: - 64,8° (C = 0,5 % en MeOH).

10 **Ejemplo 35****5-amino-3-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

15 Se preparó de manera análoga a 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 25**) empleando 2-cloro-4-metilfenol para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 454,9. RMN  $^1$ H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7,63 (d, 1 H), 7,48 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,43 (s, 2H), 4,37 (m, 1 H), 3,5 (m, 1 H), 3,35 (m, 2H), 3,06 (t, 1 H), 1,65-1,95 (m, 4H).

**Ejemplo 36****(S)-5-amino-3-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

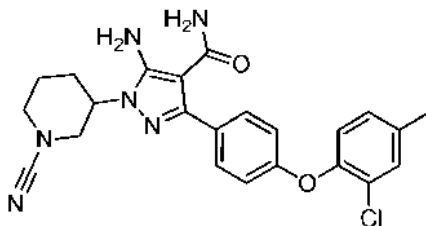
20 Se separó quiralmemente rac-5-amino-3-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 35**) por HPLC preparativa (ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, columna de 5  $\mu$ m, hexano/etanol, 50/50, caudal 1,0 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 454,9. RMN  $^1$ H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7,63 (d, 1 H), 7,48 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,43 (s, 2H), 5,2-6,2 (a, 2H), 4,37 (m, 1 H), 3,5 (m, 1 H), 3,35 (m, 2H), 3,06 (t, 1 H), 1,65-1,95 (m, 4H). SOR: +49,2 (C = 0,5 % en MeOH).

25 **Ejemplo 37****(R)-5-amino-3-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

Se separó quiralmente rac-5-amino-3-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 35**) por HPLC preparativa (ChiralPak IA, 4,6 x 250 mm, columna de 5  $\mu$ m, hexano/etanol, 50/50, caudal 1,0 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 454,9. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7,63 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,43 (s, 2H), 5,2-6,2 (a, 2H), 4,37 (m, 1 H), 3,5 (m, 1 H), 3,35 (m, 2H), 3,06 (t, 1 H), 1,65-1,95 (m, 4H).

### Ejemplo 38

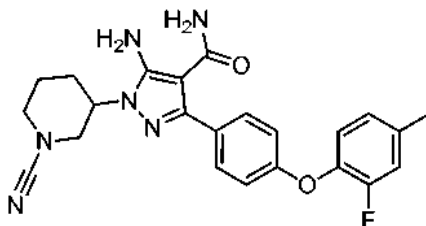
#### 5-amino-3-[4-(2-cloro-4-metilfenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



Se preparó de manera análoga a 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 25**) empleando 2-cloro-4-metilfenol para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 451. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (s, 1 H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,37 (m, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 3,44 (m, 2H), 3,11 (m, 1 H), 2,36 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,92 (m, 2H).

### Ejemplo 39

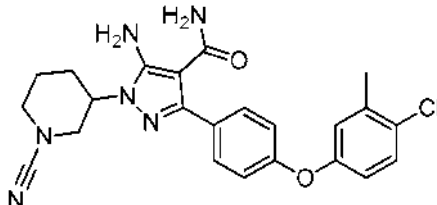
#### 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2-fluoro-4-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida



Se preparó de manera análoga a 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 25**) empleando 2-fluoro-4-metilfenol para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 435. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,03 (m, 3H), 4,37 (m, 1 H), 3,55 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

### Ejemplo 40

#### 5-amino-3-[4-(4-cloro-3-metilfenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



Etapa 1: preparación de 1-[4-(4-cloro-3-metilfenoxi)fenil]etanona. A una solución de 4-fluoroacetofenona (1,0 g, 7,2 mmol) en dimetilacetamida (4 ml) se le añadió 4-cloro-3-metilfenol (1,24 g, 8,69 mmol), seguido de carbonato potásico (1,38 g, 9,99 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h y después se dejó enfriar, se inactivó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 260,9. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,99 (m, 2 H) 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 3,1 Hz, 1 H), 7,07 (m, 2 H), 6,98 (dd, *J* = 8,5, 3,07 Hz, 1 H) 2,55 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H).  
Etapa 2: preparación de ácido 4-(4-cloro-3-metilfenoxi)benzoico. A una solución de 1-[4-(4-cloro-3-metilfenoxi)fenil]etanona (1,8 g, 6,9 mmol) en etanol (10 ml) se le añadieron 20 ml de una solución al 10-15 % de hipoclorito sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió una solución de bisulfito sódico (50 ml) y después la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 12 N. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: preparación de cloruro de 4-(4-cloro-3-metilfenoxi)benzoilo. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo anhídrido (1,23 g, 9,71 mmol) seguido de 4 gotas de N,N-dimetilformamida a una solución de ácido 4-(4-cloro-3-metilfenoxi)benzoico (1,701 g, 6,475 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma

de un sólido de color amarillo.  
Etapa 4: preparación de 2-((4-(4-cloro-3-metilfenoxi)fenil)(metoxi)metileno)-malononitrilo. Una solución de malononitrilo (252 mg, 3,81 mmol) en tetrahidrofurano anhídrido (3 ml) se añadió a una suspensión de hidruro sódico (183 mg, 3,807 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a 0 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-(4-cloro-3-metilfenoxi)benzoilo (1,0 g, 3,81 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) durante 10 min. Después, la mezcla se trató con sulfato de dimetilo y se calentó a reflujo durante 3 h, después de lo cual se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite.

Etapa 5: preparación de 1-(3-hidroxipiperidin-1-il)etanona. Una suspensión de 3-hidroxi-piperidina (100 g, 0,73 mol) y trietilamina (121 ml, 0,87 mol) en diclorometano (1 l) se enfrió a 0 °C. Después, se añadió gota a gota anhídrido acético (79 ml, 0,84 mol) durante 1,5 h, asegurándose que la temperatura no se sobrepasase los 0 °C. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante un adicional de 16 h y después se lavó con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado, y finalmente con salmuera. Después, las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con una solución de metanol al 10 % / diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y después, se añadió el residuo resultante a acetato de etilo (500 ml) y se dejó en agitación durante 15 min, después de lo cual se había formado un precipitado de color blanco. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de la retirada del anhídrido residual por destilación al vacío (140 °C, 0,4 KPa (4 mbar)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (192 g, 61 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,59-3,92 (m, 3H), 3,21-3,49 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,73-2,07 (m, 2H), 1,44-1,68 (m, 2H).

Etapa 6: preparación de 1-acetilpiperidin-3-ona. A una suspensión fría de piridina.SO<sub>3</sub> (372,0 g, 2,338 mol) en diclorometano (2,0 l) se le añadieron en secuencia trietilamina (408,5 ml, 2,923 mol) y dimetilsulfóxido (414 ml, 5,846 mol) manteniendo la temperatura a 0 °C. Una solución de 1-(3-hidroxipiperidin-1-il)etanona (76,0 g, 0,531 mol) en diclorometano (500 ml) se añadió gota a gota durante 1 h manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (1 l) a 0-5 °C y se agitó durante otra 1 h. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano (4 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1 l) y se filtró a través de vidrio sinterizado y se concentró al vacío. El dimetilsulfóxido y la trietilamina residuales se retiraron por destilación alta al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (16 g) en forma de un semi sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,15 (s, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 3,72 (t, J = 12 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 12 Hz, 2 H), 2,12 (s, 1,5H), 2,06 (s, 1,5 H), 1,94-2,03 (m, 4H).

Etapa 7: preparación de 2-(1-acetilpiperidin-3-il)hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 1-acetilpiperidin-3-ona (123 g, 0,87 mol) en tetrahidrofurano (1,5 l) se le añadió hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo (115 g, 0,87 mol). La solución se calentó a reflujo durante 16 h, después de lo cual se enfrió a 15 °C y se añadió cianoborohidruro sódico (54,8 g, 0,87 mol) en una porción individual. Después, se añadió gota a gota una solución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (166 g, 0,87 mol) en tetrahidrofurano (700 ml) durante 2 h, asegurándose que la temperatura no excediese de 20 °C. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual los volátiles se retiraron al vacío. El aceite resultante se disolvió en acetato de etilo (1,5 l) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (1 l). Después, la capa orgánica se añadió a hidróxido sódico 1 N (1 l) y se dejó agitar durante 1 h. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano al 1-7 % / 2-propanol), después se volvió a purificar usando un gradiente de disolvente de acetato de etilo al 10-50 % / 2-propanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (74,5 g, 33 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,42 (s a, 1H), 6,03 (s a, 1H), 3,34-4,14 (m, 4H), 2,85-3,04 (m, 2H), 2,08 (ds, 3H), 1,49-1,91 (m, 3H), 1,44 (s a, 9H).

Etapa 8: preparación de clorhidrato de 1-(3-hidrazinilpiperidin-1-il)etanona. A una solución de 2-(1-acetilpiperidin-3-il)hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo (45,1 g, 0,18 mol) en metanol (220 ml) a 0 °C se le añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (221 ml) asegurándose que la temperatura no excediese de 10 °C. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en agua (75 ml), se extrajo en diclorometano al 10 % / metanol. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 158. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4,15 (c, 0,5H), 4,00 (d, 0,5H), 3,85-3,92 (m, 0,5H), 3,53-3,59 (m, 0,5H), 2,71-3,16 (m, 3H), 2,01 (ds, 3H), 1,91-2,01 (m, 1H), 1,61-1,80 (m, 1H), 1,25-1,52 (m, 2H).

Etapa 9: preparación de 1-(1-acetilpiperidin-3-il)-5-amino-3-[4-(4-cloro-3-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carbonitrilo. Se añadió trietilamina (156 mg, 1,54 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 1-(3-hidrazinilpiperidin-1-il)etanona (133 mg, 0,68 mmol) y 2-((4-(4-cloro-3-metilfenoxi)fenil)(metoxi)metileno)-malononitrilo (200 mg, 0,62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 450.

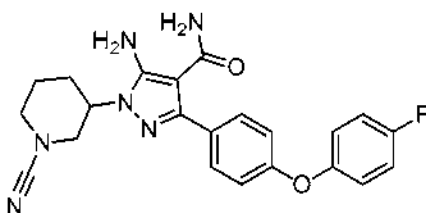
Etapa 10: preparación de 5-amino-3-[4-(4-cloro-3-metilfenoxi)fenil]-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxamida. El

compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 25**, Etapa 6) empleando 1-(1-acetilpiperidin-3-il)-5-amino-3-[4-(4-cloro-3-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carbonitrilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,50 (m, *J* = 8,53 Hz, 2 H), 7,43 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H), 7,08 (m, 2 H), 7,11 (d, *J* = 3,41 Hz, 1 H), 6,90 - 6,97 (m, 1 H), 6,34 (s, 2 H), 4,13 (d, *J* = 4,78 Hz, 1 H), 3,01 - 3,10 (m, 1 H), 2,80 - 2,96 (m, 2 H), 2,32 (s, 4 H), 1,90 - 1,96 (m, 1 H), 1,82 - 1,90 (m, 1 H), 1,68 - 1,78 (m, 1 H), 1,47 - 1,59 (m, 2 H),

Etapa 11: preparación de 5-amino-3-[4-(4-cloro-3-metilfenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 25**, Etapa 7) empleando 5-amino-3-[4-(4-cloro-3-metilfenoxi)fenil]-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxamida. EM (M+H) *m/z* 451. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,09 (d, 2 H), 7,06 (d, *J* = 8,30 Hz, 2 H), 6,91 (dd, *J* = 8,79, 2,93 Hz, 1 H), 6,43 (s, 2 H), 4,33 - 4,39 (m, 1 H), 3,49 (dd, *J* = 12,21, 3,91 Hz, 1 H), 3,30 - 3,36 (m, 2 H), 3,02 - 3,09 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 1,94 (td, *J* = 13,18, 3,42 Hz, 1 H), 1,82 - 1,89 (m, 1 H), 1,80 (s a, 1 H), 1,65 - 1,74 (m, 1 H).

### Ejemplo 41

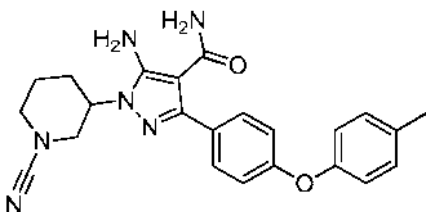
#### 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-[4-(4-cloro-3-metilfenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 40**) empleando 4-fluorofenol. EM (M+H) *m/z* 421. RMN <sup>1</sup>H (DM- SO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,39 (t, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 7,14 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,03 (t, *J* = 8,8 Hz, 4 H), 6,44 (s a, 2 H), 4,31 - 4,38 (m, 1 H), 3,48 (s a, 1 H), 3,45 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 2,98 - 3,09 (m, 1 H), 1,90 (s a, 2 H), 1,76 - 1,88 (m, 2 H), 1,68 (t, *J* = 12,5 Hz, 1 H).

### Ejemplo 42

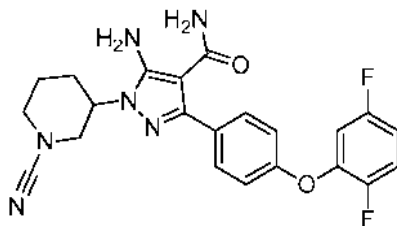
#### 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-[4-(4-cloro-3-metilfenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 40**) empleando 4-metilfenol. EM (M+H) *m/z* 417. RMN <sup>1</sup>H (DM- SO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,73 (s a, 1 H), 6,53 - 6,67 (m, 1 H), 6,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 4,95 - 5,08 (m, 1 H), 4,32 - 4,53 (m, 1 H), 4,12 (s a, 4 H), 3,40 - 3,50 (m, 1 H), 3,01 (s a, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 1,77 - 2,02 (m, 3 H), 1,45 (s a, 1 H).

### Ejemplo 43

#### 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida



Etapa 1: preparación de cloruro de 4-yodo benzoílo. A una suspensión de ácido 4-yodo benzoico (60 g, 0,24 mol) en oxalilcloruro (417 ml, 4,83 mol) a 0 °C se le añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (1 ml). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en tolueno y se purificó por destilación al vacío para proporcionar el



compuesto del título.

Etapa 2: preparación de 2-(hidroxi(4-yodofenil)metileno)malononitrilo. A una suspensión en agitación de hidruro sódico (60%, 64,36 g, 1,61 mol) en tetrahidrofurano (600 ml) a 0 °C se le añadió una solución de malononitrilo (53,09 g, 804,5 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Se añadió cloruro de 4-yodo benzoílo (214 g, 804,5 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml) a la suspensión a 0 °C y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (1000 ml). La solución acuosa resultante se extrajo se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 l), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (250 g) en forma de un sólido de color pardo. EM (M-H) *m/z* 295. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H).

Etapa 3: preparación de 2-((4-yodofenil)(metoxi)metileno)malononitrilo. A una suspensión en agitación de hidruro sódico (60%, 37,16 g, 929 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) a 0 °C se añadió una solución de 2-(hidroxi(4-yodofenil)metileno)malononitrilo (250 g, 844,6 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Se añadió sulfato de dimetilo (241 ml, 253,8 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) a la suspensión en agitación a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (1000 ml). La solución acuosa resultante se extrajo se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (1 l), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (200 g). CLEM (MH) *m/z* 308.

Etapa 4: preparación de 3-[5-amino-4-ciano-3-(4-yodofenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo. A la suspensión en agitación de 2-((4-yodofenil)(metoxi)metileno)malononitrilo (100 g, 322,6 mmol) en etanol (1 l) se le añadió trietilamina destilada recientemente (49,1 ml, 354,8 mmol) seguido de la adición de 2-(metoxi(3-yodo)metileno)-malononitrilo y 3-hidrazin-piperidin-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 1**, Etapa 8) (91,93 g, 322,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta un volumen de 500 ml. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua (2 x 500 ml) y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (98 g, 58 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (M+H) *m/z* 527,8. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,34 (a, 5 H), 6,82 (s, 2 H), 5,06 (a, 2 H), 4,27 (a, 1 H), 4,01-3,91 (m, 2 H), 3,32-3,27 (m, 1 H), 2,99-2,93 (m, 1 H), 1,98-1,85 (m, 3 H), 1,54-1,48 (m, 1 H).

Etapa 5: preparación de 3-{5-amino-4-ciano-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una suspensión en agitación de 3-[5-amino-4-ciano-3-(4-yodofenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (86,7 g, 341,6 mmol), bis(pinacolato)diborano (95,4 g, 375,8 mmol) y acetato potásico (34 g, 347,2 mmol) en dimetilsulfóxido (300 ml) que se había desgasificado en nitrógeno durante 20 min, se le añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (7,4 g, 9,1 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (45 g, 75 %). EM (M+H) *m/z* 528. RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 7,83 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,36 (s, 5H), 6,83 (s a, 2H), 5,0 (s a, 2H), 4,30 (d, *J* = 28 Hz, 2H), 3,98 (d, *J* = 40 Hz, 2H), 3,22-3,20 (m, 1H), 2,95 (t, *J* = 24 Hz, 1H), 1,97-1,84 (dd, *J* = 52 Hz, 3H), 1,56-1,46 (s a, 1H), 1,30 (s, 12H).

Etapa 6: preparación de preparación de ácido [4-(5-amino-1-{1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-3-il}-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenil]borónico. A una solución de bencil-3-{5-amino-4-ciano-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-carboxilato (2,97 g, 5,63 mmol) en acetona acuosa al 33 % (67,5 ml) se le añadió peryodato sódico (3,61 g, 16,88 mmol) y acetato amónico (1,30 g, 16,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 16 h, después de lo cual el producto deseado se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 445,9.

Etapa 7: preparación de 3-{5-amino-4-ciano-3-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 2,4-difluorofenol (16 mg, 0,125 mmol) y ácido [4-(5-amino-1-{1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-3-il}-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenil]borónico (56 mg, 0,125 mmol) en diclorometano (1 ml) en un vial de 8 ml, se le añadieron acetato de cobre (II) (18 mg, 0,100 mmol), tamices moleculares de 4 Å (10 mg) y piridina (20 µl, 0,200 mmol). El vial se tapó y se dejó agitar a 30 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró usando un Speedvac. Después, el residuo resultante se purificó por TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título.

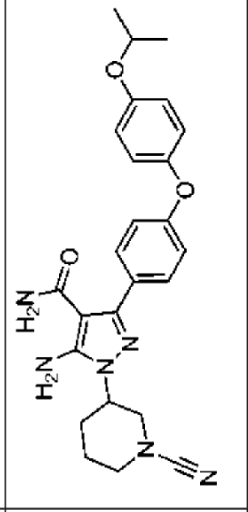
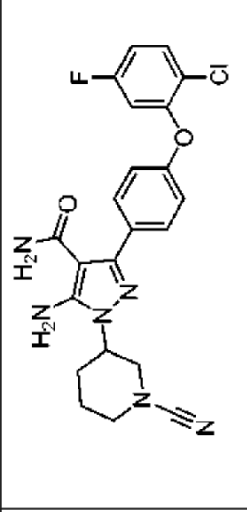
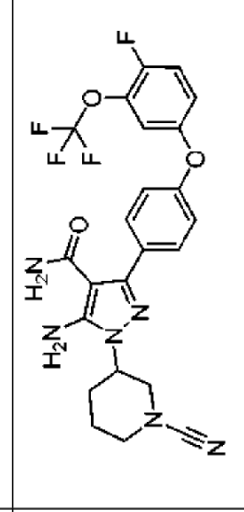
Etapa 8: preparación de 5-amino-3-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxamida. A una solución de 3-[5-amino-4-ciano-3-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (66 mg, 0,125 mmol) en isopropanol (1 ml) en un vial de 8 ml, se le añadió hidróxido sódico acuoso 5 M (0,5 ml, 2,50 mmol). El vial se tapó y se dejó agitar a 155 °C durante 48 h. Se añadió agua al vial (1 ml) y el producto deseado se extrajo en acetato de etilo (3 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron usando un Speedvac para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 9: preparación de 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida. A un vial de 8 ml que contenía 5-amino-3-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxamida (52 mg, 0,125 mmol) se le añadió una solución 0,5 M de bromuro de cianógeno (0,250 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml), seguido de carbonato potásico (52 mg, 0,375 mmol). El vial se tapó y se dejó agitar a

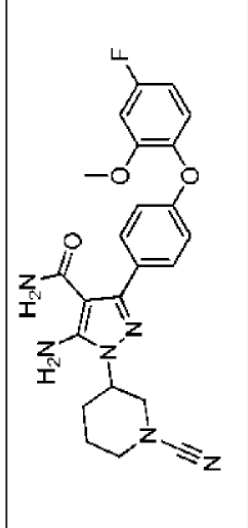
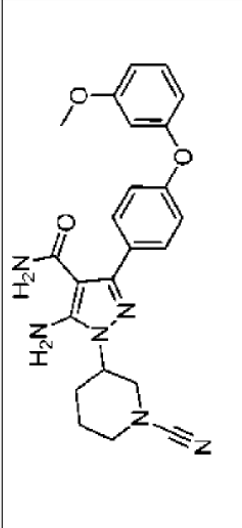
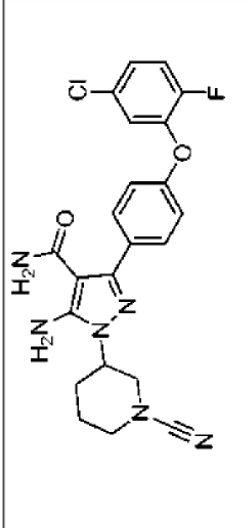
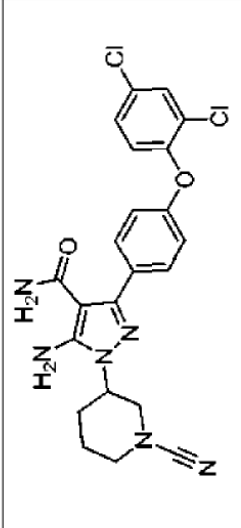
30 °C durante 16 h. El disolvente se retiró usando un Speedvac y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. CLEM (M+H)  $m/z$  439.

**Ejemplos 44 - 66**

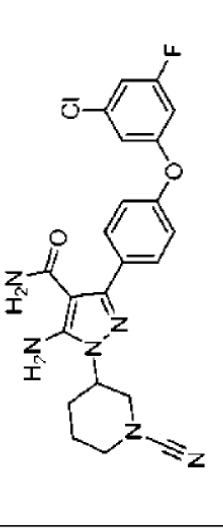
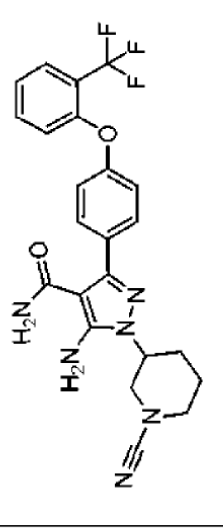
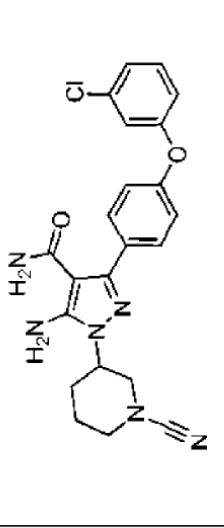
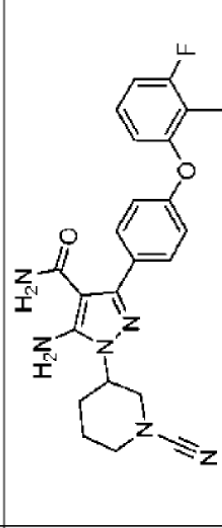
5 Los compuestos en la tabla a continuación se prepararon de manera análoga a 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 43**).

E.J.	Estructura	Nombre	EM (M+1)
44		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(4-isopropoxifenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	461
45		5-amino-3-[4-(2-cloro-5-fluoro-fenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	455
46		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)-fenoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida	505

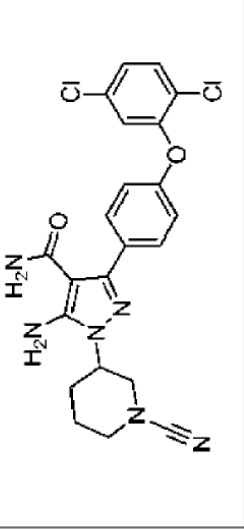
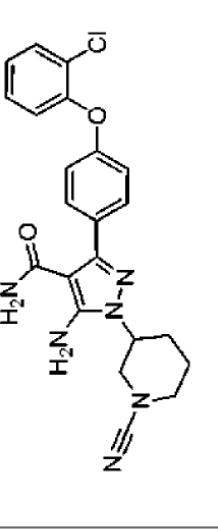
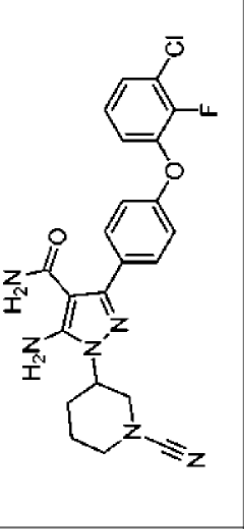
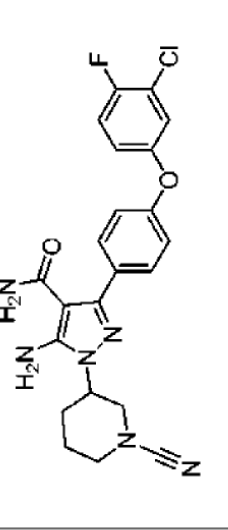
(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre	EM (M+1)
47		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-{4-[4-fluoro-2-metoxifenox]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	451
48		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3-metoxifenox)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	433
49		5-amino-3-[4-(5-cloro-2-fluorofenox)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	455
50		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-diclorofenox)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	471

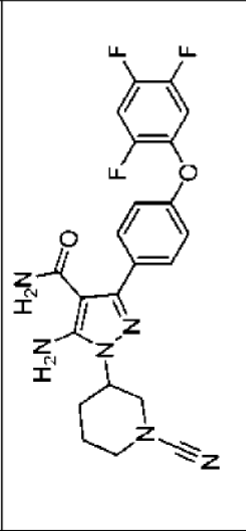
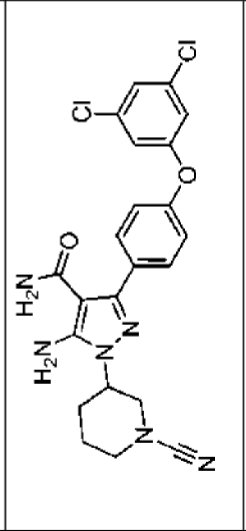
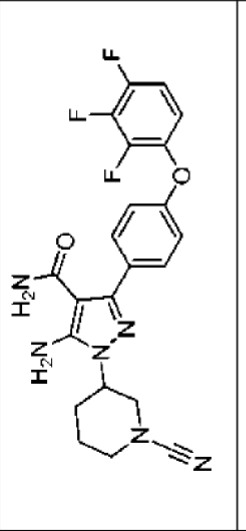
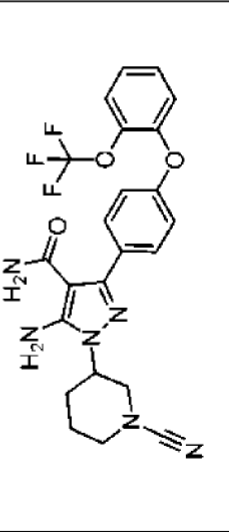
(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre	EM (M+1)
51		5-amino-3-[4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	455
52		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-[2-(trifluorometil)fenoxi]-fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	471
53		5-amino-3-[4-(3-clorofenoxi)-fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	437
54		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	435

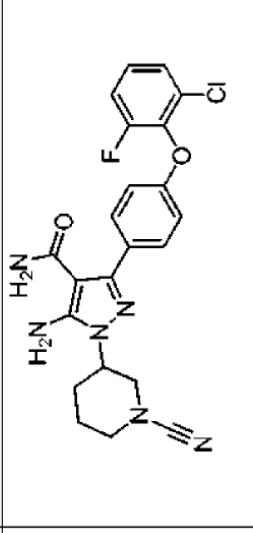
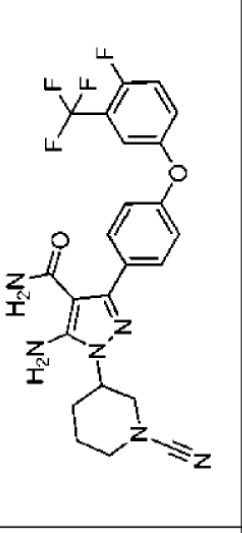
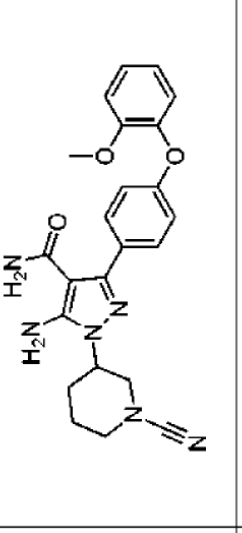
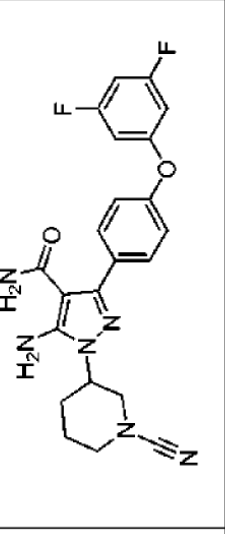
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	EM (M+1)
55		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-yl)-3-[4-(2,5-diclorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	471
56		5-amino-3-[4-(2-clorofenoxi)-fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-yl)-1H-pirazol-4-carboxamida	437
57		5-amino-3-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-yl)-1H-pirazol-4-carboxamida	455
58		5-amino-3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-yl)-1H-pirazol-4-carboxamida	455

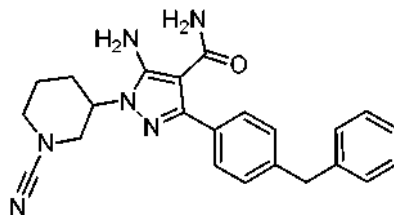
(continuación)

E.J.	Estructura	Nombre	EM (M+1)
59		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4,5-trifluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	457
60		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3,5-diclorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	471
61		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,3,4-trifluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	457
62		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-[2-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	487

(continuación)

E.J.	Estructura	Nombre	EM (M+1)
63		5-amino-3-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	455
64		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	489
65		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2-metoxifenoxy)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	433
66		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3,5-difluorofenoxy)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	439

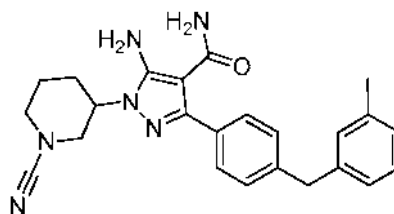


**Ejemplo 67****5-amino-3-(4-bencilfenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

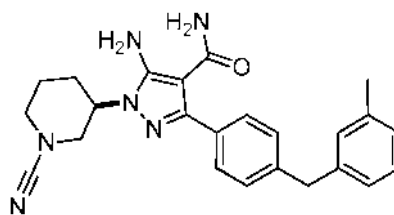
5 Etapa 1: preparación de 3-(5-amino-3-(4-bencilfenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una mezcla de 3-[5-amino-4-ciano-3-(4-yodofenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 43**, Etapa 4) (1 equiv.), se le añadieron gota a gota 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,073 equiv.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,065 equiv.) en N,N-dimetilformamida (50 ml) una solución de bencil bromuro de cinc (3 equiv., 0,5 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente en N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó por cloruro de amonio acuoso saturado y se añadió acetato de etilo (100 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH, 4/1- 1/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

10 Etapa 2: preparación de 5-amino-3-(4-bencilfenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Una mezcla de 3-(5-amino-3-(4-bencilfenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1 equiv.), solución de NaOH (7-10 equiv., 2,5 M), EtOH (8 ml) se irradió en el microondas a 145 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

15 Etapa 3: preparación de 5-amino-3-(4-bencilfenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Una mezcla de 5-amino-3-(4-bencilfenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (1 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.), bromuro de cianógeno (1,1 equiv.) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLEM (M+H): 401. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,05 - 7,51 (m, 9H), 6,45 (s, 2H), 4,24 - 4,43 (m, 1 H), 3,97 (s, 2H), 3,47 (dd, J = 12,1,4,0 Hz, 1 H), 3,03 (td, J = 12,5, 2,2 Hz, 1 H), 1,75 - 2,01 (m, 3H), 1,58 - 1,73 (m, 1 H).

**Ejemplo 68****5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3-metilbencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

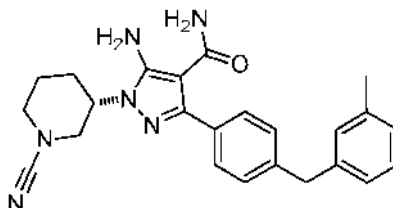
30 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-(4-bencilfenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 67**) empleando cloruro de (3-metilbencil)cinc. EM (M+H) *m/z* 415. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,77 - 1,84 (m, 2H), 2,07 - 2,11 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,93 - 2,99 (m, 1 H), 3,35 - 3,53 (m, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,0 - 4,02 (m, 1H), 5,13 (d, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,92 - 6,97 (m, 3H), 7,10 - 7,74 (m, 1 H), 7,22 (d, 2H), 7,36 (d, 2H).

**Ejemplo 69****(R)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3-metilbencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

Se separó quiralmente *rac*-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3-metilbencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 68**) por cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak AD 5  $\mu$ , col. de 21 x 250 mm, MeOH al 27 %, 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 415. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,15 - 7,21 (m, 1 H), 6,98 - 7,09 (m, 3 H), 6,46 (s, 2 H), 4,31 - 4,41 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,49 (dd, *J* = 12,1,4,3 Hz, 1 H), 3,32 (m, 2 H), 3,00 - 3,10 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 1,76 - 2,00 (m, 3 H), 1,58 - 1,76 (m, 1 H)

#### Ejemplo 70

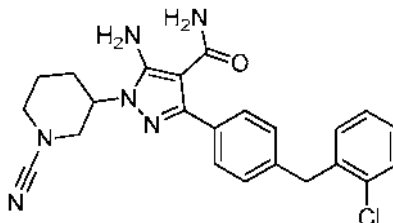
##### (S)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-(3-metilbencil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Se separó quiralmente *rac*-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3-metilbencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 68**) por cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak AD 5  $\mu$ , col. de 21 x 250 mm, MeOH al 27 %, 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 415. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,15 - 7,21 (m, 1 H), 6,98 - 7,09 (m, 3 H), 6,46 (s, 2 H), 4,31 - 4,41 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,49 (dd, *J* = 12,1,4,3 Hz, 1 H), 3,32 (m, 2 H), 3,00 - 3,10 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 1,76 - 2,00 (m, 3 H), 1,58 - 1,76 (m, 1 H)

#### Ejemplo 71

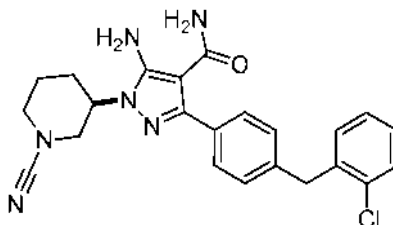
##### 5-amino-3-(4-(2-clorobencil)fenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



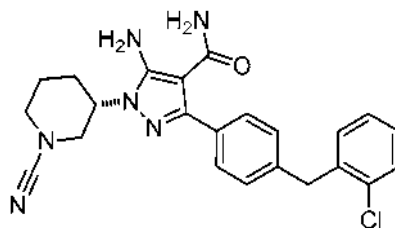
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-(4-bencilfenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 67**) empleando cloruro de (2-clorobencil)cinc. EM (M+H) *m/z* 435. RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1,78 - 1,87 (m, 2H), 2,05 - 2,11 (m, 2H), 2,93 - 3,00 (m, 1 H), 3,35 - 3,53 (m, 3H), 4,00 - 4,05 (m, 1H), 4,074 (s, 2H), 5,15 (d, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,10 - 7,13 (m, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,31 - 7,33 (m, 1H), 7,37 (d, 2H).

#### Ejemplo 72

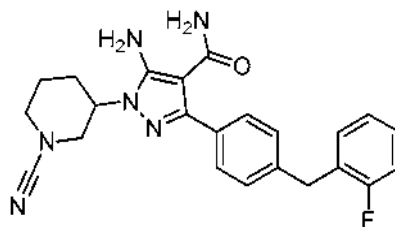
##### (R)-5-amino-3-(4-(2-clorobencil)fenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



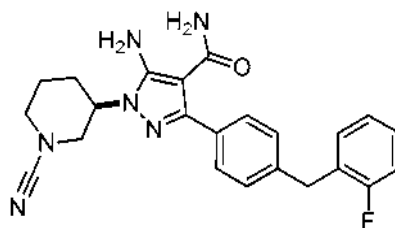
Se separó quiralmente *rac*-5-amino-3-(4-(2-clorobencil)fenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 71**) por cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak AD 5  $\mu$ , col. de 21 x 250 mm, MeOH al 30 %, 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 435. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7,24 - 7,48 (m, 8 H), 6,46 (s, 2 H), 4,31 - 4,41 (m, 1 H), 4,12 (s, 2 H), 3,49 (dd, *J* = 12,1, 4,3 Hz, 1 H), 3,30 - 3,38 (m, 2 H), 3,04 (td, *J* = 12,4, 2,9 Hz, 1 H), 1,77 - 2,00 (m, 3 H), 1,64 - 1,76 (m, 1 H).

**Ejemplo 73****(S)-5-amino-3-(4-(2-clorobencil)fenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

5 Se separó quiralmemente rac-5-amino-3-(4-(2-clorobencil)fenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 71**) por cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak AD 5  $\mu$ , col. de 21 x 250 mm, MeOH al 30 %, 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  435. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,24 - 7,48 (m, 8 H), 6,46 (s, 2 H), 4,31 - 4,41 (m, 1 H), 4,12 (s, 2 H), 3,49 (dd,  $J = 12,1, 4,3$  Hz, 1 H), 3,30 - 3,38 (m, 2 H), 3,04 (td,  $J = 12,4, 2,9$  Hz, 1 H), 1,77 - 2,00 (m, 3 H), 1,64 - 1,76 (m, 1 H).

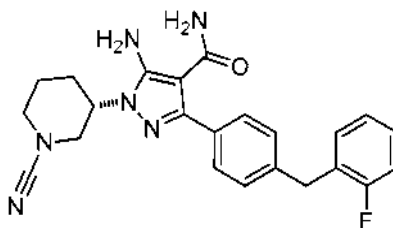
10 **Ejemplo 74****5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2-fluorobencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-(4-bencilfenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 67**) empleando cloruro de (2-clorobencil)cinc. EM (M+H)  $m/z$  419. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,40 (d, 2 H), 7,25 - 7,37 (m, 4 H), 7,12 - 7,21 (m, 2 H), 6,46 (s, 2 H), 4,30 - 4,40 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,48 (dd, 1 H), 3,33 - 3,38 (m, 2 H), 3,04 (td, 1 H), 1,60 - 1,99 (m, 4 H).

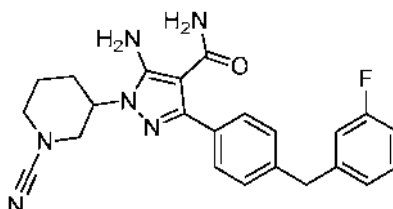
**Ejemplo 75****(R)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-(2-fluorobencil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

20 Se separó quiralmemente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2-fluorobencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 74**) por cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak AD 5  $\mu$ , col. de 21 x 250 mm, MeOH al 27 %, 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  419. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,40 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H), 7,25 - 7,37 (m, 4 H), 7,12 - 7,21 (m, 2 H), 6,46 (s, 2 H), 4,30 - 4,40 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,48 (dd,  $J = 12,3, 4,2$  Hz, 1 H), 3,33 - 3,38 (m, 2 H), 3,04 (td,  $J = 12,4, 2,9$  Hz, 1 H), 1,76 - 1,99 (m, 3 H), 1,70 (tt,  $J = 12,5, 4,1$  Hz, 1 H).

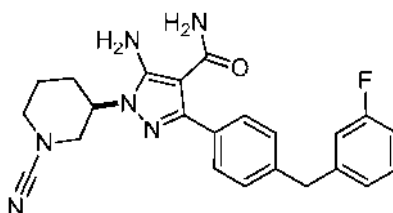
25

**Ejemplo 76****(S)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2-fluorobencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

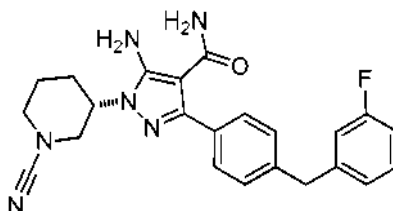
5 Se separó quiralmente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2-fluorobencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 74**) por cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak AD 5  $\mu$ , col. de 21 x 250 mm, MeOH al 27%, 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  419. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,40 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H), 7,25 - 7,37 (m, 4 H), 7,12 - 7,21 (m, 2 H), 6,46 (s, 2 H), 4,30 - 4,40 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,48 (dd,  $J = 12,3, 4,2$  Hz, 1 H), 3,33 - 3,38 (m, 2 H), 3,04 (td,  $J = 12,4, 2,9$  Hz, 1 H), 1,76 - 1,99 (m, 3 H), 1,70 (tt,  $J = 12,5, 4,1$  Hz, 1 H).

10 **Ejemplo 77****5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3-fluorobencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

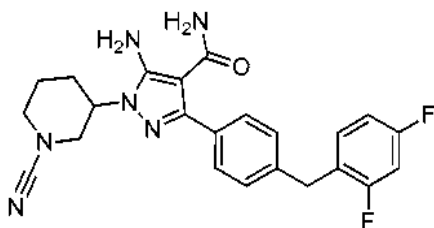
15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-(4-bencilfenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 67**) empleando cloruro de (3-fluorobencil)cinc. EM (M+H)  $m/z$  419. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,78 - 1,88 (m, 2H), 2,05 - 2,11 (m, 2H), 2,93 - 3,00 (m, 1 H), 3,35 - 3,53 (m, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,98 - 4,06 (m, 1 H), 5,09 - 5,19 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,80 - 6,92 (m, 3H), 7,21 (d, 2H), 7,38 (d, 2H).

**Ejemplo 78****(R)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3-fluorobencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

20 Se separó quiralmente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2-fluorobencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 77**) por cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak AD 5  $\mu$ , col. de 21 x 250 mm, MeOH al 27%, 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  419. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,29 - 7,38 (m, 3 H), 7,07 - 7,13 (m, 3 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 6,46 (s, 2 H), 4,31 - 4,41 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 3,49 (dd,  $J = 12,1,4,5$  Hz, 1 H), 3,36 (s a, 1 H), 3,05 (td,  $J = 12,4, 2,5$  Hz, 1 H), 1,76 - 1,98 (m, 3 H), 1,60 - 1,75 (m, 1 H).

**Ejemplo 79****(S)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3-fluorobencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

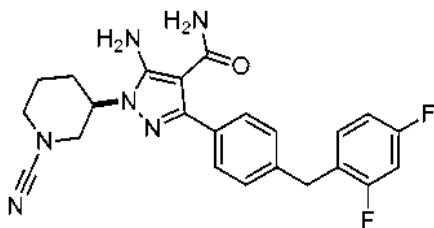
- 5 Se separó quiralmente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2-fluorbencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 77**) por cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak AD 5  $\mu$ , col. de 21 x 250 mm, MeOH al 27%, 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  419. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,29 - 7,38 (m, 3 H), 7,07 - 7,13 (m, 3 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 6,46 (s, 2 H), 4,31 - 4,41 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 3,49 (dd,  $J = 12, 1, 4, 5$  Hz, 1 H), 3,36 (s, 1 H), 3,05 (td,  $J = 12, 4, 2, 5$  Hz, 1 H), 1,76 - 1,98 (m, 3 H), 1,60 - 1,75 (m, 1 H)

**Ejemplo 80****5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-difluorobencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-(4-bencilfenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 67**) empleando cloruro de (3-fluorobencil)cinc. EM (M+H)  $m/z$  437. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,80 - 1,84 (m, 2H), 2,04 - 2,08 (m, 2H), 2,93 - 3,00 (m, 1 H), 3,35 - 3,53 (m, 3H), 3,918 (s, 2H), 3,98 - 4,05 (m, 1 H), 5,14 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,72 - 6,76 (m, 2H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 7,22 (d, 2H), 7,37 (d, 2H).

**Ejemplo 81**

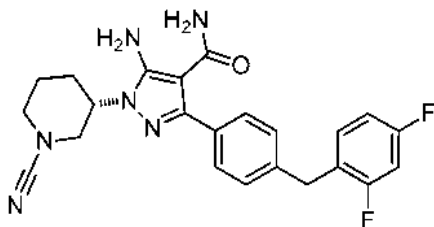
- 15 **(R)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-difluorobencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**



- 20 Se separó quiralmente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-difluorobencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 80**) por cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak AD 5  $\mu$ , col. de 21 x 250 mm, MeOH al 27%, 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  437. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,35 - 7,44 (m, 3 H), 7,27 (d,  $J = 7, 8$  Hz, 2 H), 7,18 - 7,25 (m, 1 H), 7,05 (tt,  $J = 8, 5, 1, 4$  Hz, 1 H), 6,46 (s, 2 H), 4,30 - 4,40 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,49 (dd,  $J = 12, 4, 3$  Hz, 1 H), 3,26 - 3,38 (m, 4 H), 3,04 (td,  $J = 12, 4, 2, 8$  Hz, 1 H), 1,77 - 1,99 (m, 3 H), 1,70 (tt,  $J = 12, 8, 4, 0$  Hz, 1 H).

**Ejemplo 82**

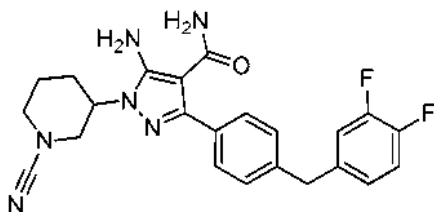
- 25 **(S)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-difluorobencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**



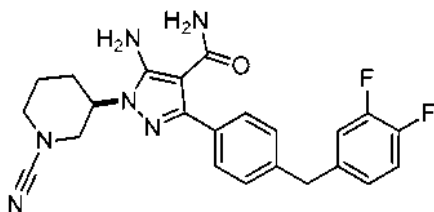
- 30 Se separó quiralmente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(2,4-difluorobencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 80**) por cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak AD 5  $\mu$ , col. de 21 x 250 mm, MeOH al 27%, 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  437. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,35 - 7,44 (m, 3 H), 7,27 (d,  $J = 7, 8$  Hz, 2 H), 7,18 - 7,25 (m, 1 H), 7,05 (tt,  $J = 8, 5, 1, 4$  Hz, 1 H), 6,46 (s, 2 H), 4,30 - 4,40 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,49 (dd,  $J = 12, 4, 3$  Hz, 1 H), 3,26 - 3,38 (m, 4 H), 3,04 (td,  $J = 12, 4, 2, 8$  Hz, 1 H), 1,77 - 1,99 (m, 3 H), 1,70 (tt,  $J = 12, 8, 4, 0$  Hz, 1 H).

**Ejemplo 83**

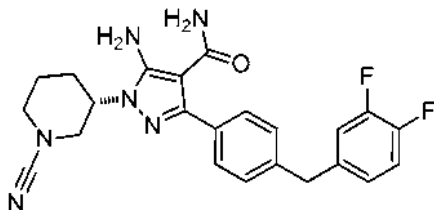
5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3,4-difluorobencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida



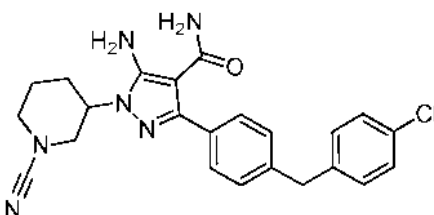
5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-(4-bencilfenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 67**) empleando cloruro de (3,4-difluorobencil)cinc. EM (M+H)  $m/z$  437. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,39 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,84 - 7,04 (m, 2H), 5,67 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,10 - 4,11 (m, 1 H), 3,89 (s, 2H), 3,34 - 3,54 (m, 3H), 2,93 - 3,00 (m, 1 H), 2,07 - 2,08 (m, 2H), 1,71 - 1,83 (m, 2H).

**Ejemplo 84****(R)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-(3,4-difluorobencil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

10 Se separó quiralmemente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3,4-difluorobencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 83**) por cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak AD 5  $\mu$ , col. de 21 x 250 mm, MeOH al 27%, 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  437. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,29 - 7,44 (m, 6 H), 7,11 (ddd, J = 6,3, 4,2, 2,4 Hz, 1 H), 6,46 (s, 2 H), 4,31 - 4,41 (m, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 3,49 (dd, J = 12,1, 4,3 Hz, 1 H), 3,30 - 3,38 (s, 4 H), 3,05 (td, J = 12,4, 2,7 Hz, 1 H), 1,76 - 1,98 (m, 3 H), 1,64 - 1,76 (m, 1 H).

**Ejemplo 85****(S)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-(3,4-difluorobencil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

20 Se separó quiralmemente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(3,4-difluorobencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 83**) por cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak AD 5  $\mu$ , col. de 21 x 250 mm, MeOH al 27%, 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  437. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,29 - 7,44 (m, 6 H), 7,11 (ddd, J = 6,3, 4,2, 2,4 Hz, 1 H), 6,46 (s, 2 H), 4,31 - 4,41 (m, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 3,49 (dd, J = 12,1, 4,3 Hz, 1 H), 3,30 - 3,38 (s, 4 H), 3,05 (td, J = 12,4, 2,7 Hz, 1 H), 1,76 - 1,98 (m, 3 H), 1,64 - 1,76 (m, 1 H).

**Ejemplo 86****5-amino-3-[4-(4-clorobencil)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

Etapa 1: preparación de éster bencílico del ácido 3-[5-acetilamino-4-ciano-3-(4-yodofenil)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico. A la suspensión en agitación de 3-[5-amino-4-ciano-3-(4-yodofenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (100 g, 189,8 mmol) (**Ejemplo 43**, Etapa 4) en diclorometano (1,6 l) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (145 ml, 1,897 mol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min, se añadió gota a gota trietilamina destilada recientemente (49,1 ml, 354,8 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico y l aparte acuosa se separó. La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (500 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (70 g, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (M+H) *m/z* 570. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,56 (s, 1 H), 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,33 (a, 5 H), 5,05 (s, 2 H), 4,29 (a, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 3,0 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 1,99 (m, 3 H), 1,54-1,51 (m, 1 H).

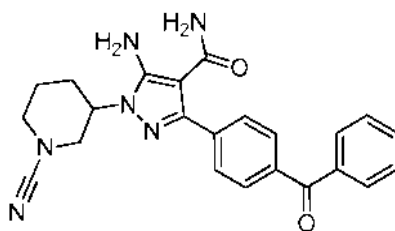
Etapa 2: preparación de 3-{5-acetamido-3-[4-(4-clorobencil)fenil]-4-ciano-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 3-[5-acetamido-4-ciano-3-(4-yodofenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,41 g, 0,73 mmol), acetato de paladio (12 mg, 0,053 mmol), 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo (18 mg, 0,043 mmol) y cloruro de litio (80 mg, 1,89 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) a 0 °C se le añadió una solución de cloruro de 4-clorobencil cinc en tetrahidrofurano (3,4 ml, 1,7 mmol). La reacción se dejó agitar a 0 °C durante 20 min, después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió una segunda alícuota de una solución de cloruro de 4-clorobencil cinc (3 ml) y después, la reacción se dejó agitar durante un adicional de 27 h, después de lo cual se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Después, el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60 % / heptanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. EM (M+H) *m/z* 568.

Etapa 3: preparación de 5-amino-3-[4-(4-clorobencil)fenil]-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxamida. Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la amida del ácido 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico (**Ejemplo 1**, Etapa 11) a partir del 3-[5-acetamido-3-[4-(4-clorobencil)fenil]-4-ciano-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo para proporcionar el compuesto del título, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. EM (M+H) *m/z* 410.

Etapa 4: preparación de 5-amino-3-[4-(4-clorobencil)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol carboxamida (**Ejemplo 1**, Etapa 12) a partir de la 5-amino-3-[4-(4-clorobencil)fenil]-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxamida para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 435. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,30-7,25 (m, 4H), 6,43 (s, 2H), 4,38-4,31 (m, 1 H), 3,97 (s, 2H), 3,52-3,45 (m, 1 H), 3,37-3,29 (m, 2H), 3,07-3,00 (m, 1 H), 1,99-1,91 (m, 1 H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 1 H).

### Ejemplo 87

#### Amida del ácido 5-amino-3-(4-benzoilfenil)-1-(1-ciano)-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico



Etapa 1: preparación de cloruro de 4-benzoilbenzoilo. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (1,3 ml, 15 mmol) a una solución de ácido 4-benzoilbenzoico (2,2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano, con unas pocas gotas de N,N-dimetilformamida, durante 15 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,4 g).

Etapa 2: preparación de 2-((4-benzoilfenil)(metoxi)metileno)malononitrilo. A una suspensión de hidruro sódico (640 mg, 16 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de malononitrilo (528 mg, 8 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) durante 15 min, en atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió gota a gota cloruro de 4-benzoilbenzoilo (2,45 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano seguido de sulfato de dimetilo (528 mg, 8 mmol). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (M+H) *m/z* 289,2.

Etapa 3: preparación de 3-(5-amino-3-(4-benzoilfenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. Se añadieron 3-hidrazin-piperidin-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 1**, Etapa 8) (694 mg, 2,43 mmol) y trietilamina (1,2 ml, 8,5 mmol) a una solución de 2-((4-benzoilfenil)(metoxi)metileno)malononitrilo (700 mg, 2,43

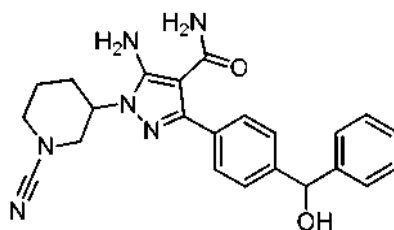
mmol) en etanol (20 ml). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 90 %). EM (M+H)  $m/z$  506,4.

Etapa 4: preparación de amida del ácido 5-amino-3-(4-benzoil-fenil)-1-(1-ciano)-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico. A una autoclave SS Parr de 25 ml se le añadieron 3-(5-amino-3-(4-benzoilfenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2 g, 4 mmol) y etanol (3 ml). Una solución de hidróxido sódico (2,5 N, 10 mmol, 4 ml). La autoclave se cerró herméticamente y se calentó hasta que la temperatura interna alcanzó 150 °C durante 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,15 g, 76 %). EM (M+H)  $m/z$  390,3.

Etapa 5: preparación de amida del ácido 5-amino-3-(4-benzoil-fenil)-1-(1-ciano)-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadieron bromuro de cianógeno (38 mg, 0,36 mmol) y carbonato potásico (62 mg, 0,45 mmol) a una solución de amida del ácido 5-amino-3-(4-benzoil-fenil)-1-(1-ciano)-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico (117 mg, 0,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  515,3. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,76 - 7,86 (m, 4H), 7,67 - 7,76 (m, 3H), 7,54 - 7,65 (m, 2H), 6,44 (s, 2H), 4,33 - 4,49 (m, 1 H), 3,55 (dd, J = 12,1,3,9 Hz, 1 H), 3,02 - 3,17 (m, 1 H), 1,81 - 2,07 (m, 3H), 1,67 - 1,81 (m, 1 H).

### Ejemplo 88

#### 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-{4-[hidroxi(fenil)metil]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida

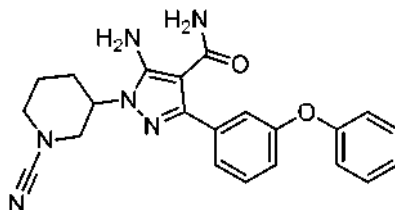


Etapa 1: preparación de 5-amino-3-{4-[hidroxi(fenil)metil]fenil}-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carbonitrilo. Se añadió metanol (20 ml) a 3-(5-amino-3-(4-benzoilfenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 87**, Etapa 3) y paladio al 10 % sobre carbono en una botella Fisher-Porter. Se añadieron una pocas gotas de ácido acético y la botella se cargó con gas hidrógeno (296,47 KPa (43 psi)). La mezcla se agitó 18 h a temperatura ambiente y después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: preparación de 5-amino-3-(4-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga a la amida del ácido 5-amino-3-(4-benzoil-fenil)-1-(1-ciano)-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico (**Ejemplo 87**, Etapa 4) empleando 5-amino-3-{4-[hidroxi(fenil)metil]fenil}-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carbonitrilo. EM (M+H)  $m/z$  392,3.

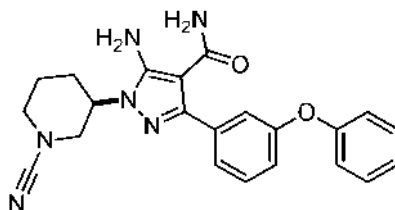
Etapa 3: preparación de 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-{4-[hidroxi(fenil)metil]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga a la amida del ácido 5-amino-3-(4-benzoil-fenil)-1-(1-ciano)-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico (**Ejemplo 87**, Etapa 5) empleando 5-amino-3-(4-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. EM (M+H)  $m/z$  417,3. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,36 - 7,45 (m, 6H), 7,34 - 7,49 (m, 6H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,25 - 7,34 (m, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,14 - 7,24 (m, 1 H), 6,45 (s, 2H), 6,36 - 6,52 (m, 2H), 5,94 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 5,84 - 6,02 (m, 1 H), 5,72 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 5,64 - 5,79 (m, 1H), 4,29 - 4,39 (m, 1 H), 4,23 - 4,43 (m, 1 H), 3,47 (dd, J = 12,1, 4,0 Hz, 1 H), 3,40 - 3,54 (m, 1 H), 3,25 - 3,31 (m, 1H), 2,99 - 3,06 (m, 1 H), 2,99 (s a, 1 H), 1,88 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 1,76 -1,86 (m, 2H), 1,74 - 1,98 (m, 3H), 1,62 - 1,73 (m, 1 H), 1,59 - 1,74 (m, 1 H).



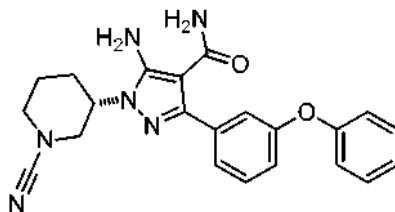
**Ejemplo 89****5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(3-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

5 Se preparó de manera análoga, 2-(metoxi(3-fenoxifenil)metileno)malononitrilo a 4-(4-cloro-3-metilfenoxi)fenil[(metoxi)metileno]malononitrilo (**Ejemplo 40**, etapa 4) a partir de ácido 3-fenoxi benzoico disponible en el mercado. Después, el compuesto del título se preparó de manera análoga a la 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol carboxamida (**Ejemplo 1**) para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 28 %). EM (M+H) *m/z* 403. RMN <sup>1</sup>H (DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 7,36 - 7,46 (M, 3H), 7,26 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H), 7,11 - 7,17 (m, 1H), 7,01 - 7,08 (m, 4H), 6,42 (s, 2H), 4,30 - 4,38 (m, 1 H), 3,47 (dd, *J* = 11,90, 3,84 Hz, 1 H), 3,27 - 3,32 (m, 1H), 3,05 (td, *J* = 12,5, 2,2 Hz, 1 H), 1,74 - 2,00 (m, 4H), 1,62 - 1,73 (m, 1 H).

10

**Ejemplo 90****5-amino-1-[(3R)-1-cianopiperidin-3-il]-3-(3-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

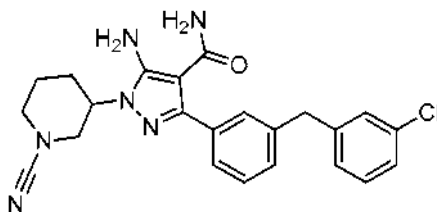
15 Se separó quiralmente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(3-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 89**) por cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak 5 u, 21 x 250 mm, modificador de MeOH al 30 %, caudal 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (M+H): 403. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,32 - 7,46 (m, 3H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,12 - 7,17 (m, 2 H), 7,00 - 7,08 (m, 3 H), 5,72 (s, 2 H), 5,31 (s a, 2 H), 4,08 - 4,21 (m, 1 H), 3,39 - 3,62 (m, 3 H), 2,98 - 3,11 (m, 1 H), 2,07 - 2,18 (m, 2 H), 1,82-1,94 (m, 2H).

**20 Ejemplo 91****5-amino-1-[(3S)-1-cianopiperidin-3-il]-3-(3-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

25 Se separó quiralmente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(3-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 89**) por cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak 5 u, 21 x 250 mm, modificador de MeOH al 30 %, caudal 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (M+H) *m/z* 403. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,31 - 7,46 (m, 3H), 7,21 - 7,28 (m, 1H), 7,12 - 7,18 (m, 2H), 7,00 - 7,09 (m, 3H), 5,72 (s, 2H), 5,31 (s a, 2H), 4,09 - 4,21 (m, 1 H), 3,38 - 3,62 (m, 3H), 2,97 - 3,11 (m, 1 H), 2,08 - 2,18 (m, 2H), 1,82 - 1,95 (m, 2H).

## Ejemplo 92

## 5-amino-3-[3-(4-clorobencil)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



5 Etapa 1: preparación de 2-((3-yodofenil)(metoxi)metileno)malononitrilo. Se preparó de manera análoga al 2-[(4-fenoxifenil)-metoxi-metileno]malononitrilo (**Ejemplo 1**, etapa 3) a partir del ácido 3-yodo benzoico para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H δ (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,05 (t, *J* = 18,3 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 17,4 Hz, 1 H), 3,42 (s, 3H).

10 Etapa 2: preparación de 3-[5-amino-4-ciano-3-(3-yodofenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo. Se preparó de manera análoga al 3-[5-amino-4-ciano-3-(4-fenoxi-fenil)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 1**, Etapa 9) a partir del 2-((3-yodofenil)(metoxi)metileno)malononitrilo y 3-hidrazin-piperidin-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 1**, Etapa 8) para proporcionar el compuesto del título (80 g, 62 %). EM (M+H) *m/z* 528. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,12 (t, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 7,75 - 7,81 (m, *J* = 18 Hz, 2H), 7,24 - 7,29 (m, *J* = 15 Hz, 5H), 6,85 (s, 1 H), 5,07 (s a, 2H), 4,27 (t, *J* = 27 Hz, 1 H), 3,98 (dd, *J* = 41,7 Hz, 2H), 2,99 (t, *J* = 21 Hz, 1 H), 1,83 - 1,98 (m, *J* = 45 Hz, 3H), 1,51 (d, *J* = 12 Hz, 1 H).

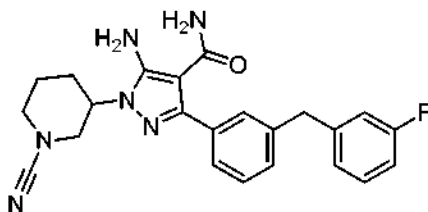
15 Etapa 3: preparación de 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(3-yodofenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. Preparado de manera análoga al éster bencílico del ácido 3-[5-acetilamino-4-ciano-3-(4-yodofenil)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (**Ejemplo 86**, Etapa 1) empleando 3-[5-amino-4-ciano-3-(3-yodofenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 570. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1 H), 7,89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,74 (s, 5H), 7,17 (t, *J* = 16 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,07 - 4,27 (dd, *J* = 84 Hz, 3H), 3,33 (s a, 1H), 2,96 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 1,91 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 1,73 (s, 2H), 1,60 (d, *J* = 16 Hz, 1H).

20 Etapa 4: preparación de 3-{5-acetamido-3-[3-(4-clorobencil)fenil]-4-ciano-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(3-yodofenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (498 mg, 0,875 mmol), 2'-diciclohexilfosfino-2,6-dimetiloxibifenilo (29,6 mg, 0,07 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (55,8 mg, 0,061 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se le añadió una solución 0,5 M de cloruro de 4-clorobencilcinc en tetrahidrofurano (8,0 ml) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual se añadió agua (10 ml) y el producto deseado se extrajo en diclorometano (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío, después se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (430 mg, 86 %). EM (M+H) *m/z* 568.

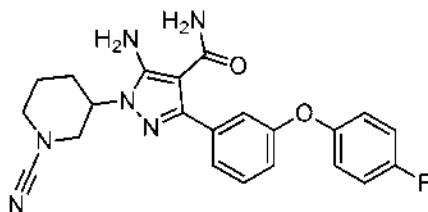
25 Etapa 5: preparación de 5-amino-3-[3-(4-clorobencil)fenil]-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxamida. Una solución de 3-{5-acetamido-3-[3-(4-clorobencil)fenil]-4-ciano-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-carboxilato de bencilo (430 mg, 0,74 mmol) e hidróxido sódico (888 mg, 22,2 mmol) en etanol acuoso al 33 % (6 ml) se calentó a 165 °C. Después de 50 min, los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (M+H) *m/z* 410.

30 Etapa 6: preparación de 5-amino-3-[2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Una solución de 5-amino-3-[3-(4-clorobencil)fenil]-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxamida (100 mg, 0,24 mmol), bromuro de cianógeno (40 mg, 0,37 mmol) y carbonato sódico (78 mg, 0,73 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se trató con cloruro de amonio acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, cloruro sódico acuoso saturado, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (etil acetato / hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (31 mg, 29 %). EM (M+H) *m/z* 435. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,60 - 7,75 (m, 2H), 7,56 - 7,55 (m, 1 H), 7,43 - 7,50 (m, 1 H), 7,18 - 7,29 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H), 5,62 - 5,74 (s, 2 H), 5,20 (s a, 2H), 4,08 - 4,20 (m, 1 H), 3,98 (s, 2H), 3,96 - 4,02 (m, 1 H), 3,36 - 3,62 (m, 4H), 3,04 (td, *J* = 12,23, 3,89 Hz, 1H), 2,14 (dc, *J* = 8,91, 4,56 Hz, 1 H), 1,83 - 1,94 (m, 1 H).

40  
45

**Ejemplo 93****5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[3-(4-fluorobencil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

- 5 Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la 5-amino-3-[2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 92**) empleando cloruro de 4-fluorobencilcinc para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 418. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,11 - 7,39 (m, 4H), 7,11 (t, *J* = 8,35 Hz, 2H), 6,49 (s, 1 H), 4,37 (t, *J* = 10,40 Hz, 1 H), 3,98 (s, 2H), 3,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,06 (t, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 1,69 - 1,96 (m, 5H).

**Ejemplo 94**10 **5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(3-(4-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

- 15 Etapa 1: preparación de 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(3-(4-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. Se añadieron carbonato de cesio (81 mg, 250 μmol) y CuI (2,4 mg, 12,5 μmol) a una mezcla de 4-fluorofenol (125 μmol) y 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(3-(4-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 92**, etapa 3) (75 mg, 125 μmol) en N,N-dimetilacetamida (1 ml). Se añadió una solución de 2,2,6,6-tetrametil-heptano-3,5-diona (1,25 M, 100 μl) en N,N-dimetilacetamida anhidro. El vial se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título.

- 20 Etapa 2: preparación de 5-amino-3-(3-(4-fluorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se añadió una solución acuosa 5 N de NaOH (2,5 ml) a una solución de 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(3-(4-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (125 μmol) en isopropanol (1 ml). La mezcla se agitó a 155 °C durante 48 h. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

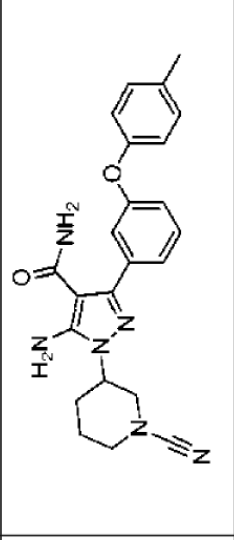
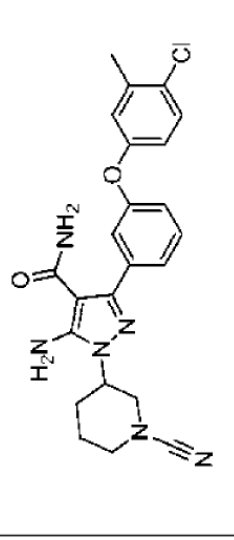
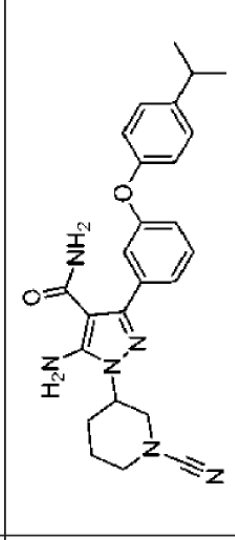
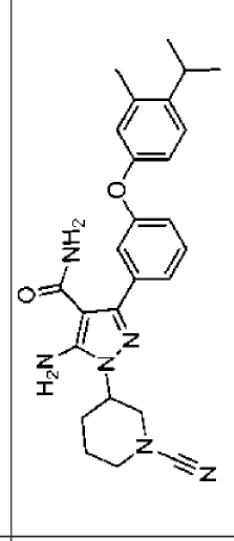
- 25 Etapa 3: preparación de 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(3-(4-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se añadieron 5-amino-3-(3-(4-fluorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (125 μmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (52 mg, 375 μmol) a una solución de 0,5 M de bromuro de cianógeno (0,5 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h y después se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 421.

30 **Ejemplos 95 - 106**

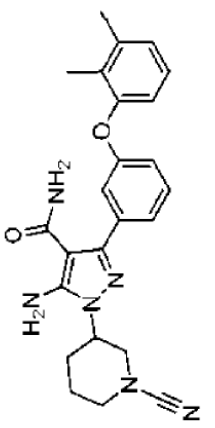
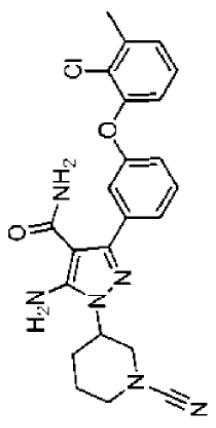
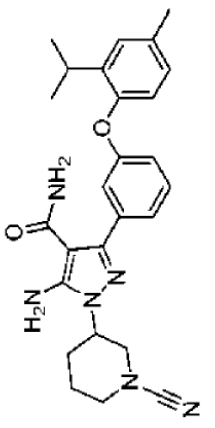
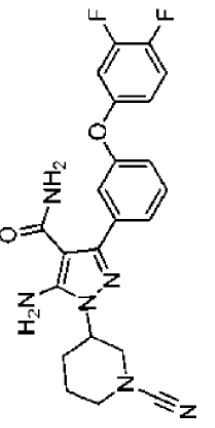
Los compuestos en la tabla a continuación se prepararon de manera análoga a 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(3-(4-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 94**).

E.J.	Estructura	Nombre	EM (M+1)
95		5-Amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida	487
96		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[3-(3-fluoro-4-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	435
97		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[3-(2-isopropilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	445

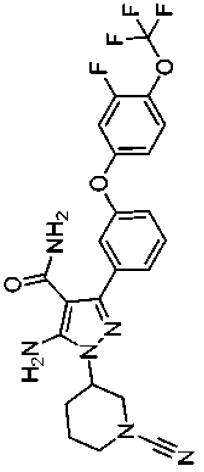
(continuación)

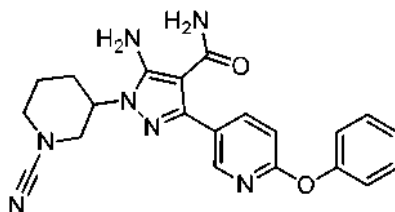
E.J.	Estructura	Nombre	EM (M+1)
98		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[3-(4-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	417
99		5-amino-3-[3-(4-cloro-3-metilfenoxi)-fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	451
100		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[3-(4-isopropilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	445
101		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[3-(4-isopropil-3-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	459

(continuación)

E.J.	Estructura	Nombre	EM (M+1)
102		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[3-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	431
103		5-amino-3-[3-(3-cloro-4-metilfenoxi)-fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	447
104		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[3-(3-isopropil-5-metilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	459
105		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[3-(3,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida	439

(continuación)

E.J.	Estructura	Nombre	EM (M+1)
106		5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(3-[3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil)-5-amino-1H-pirazol-4-ilidene)carboxamida	505

**Ejemplo 107****5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(6-fenoxipiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

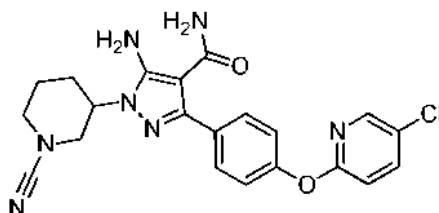
5 Etapa 1: preparación de 2-((6-cloropiridin-3-il)(metoxi)metileno)malononitrilo. A una suspensión de hidruro sódico (454 mg, 11,4 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C se le añadió malononitrilo (474 mg, 7,10 mmol) seguido de una solución de cloruro de 6-cloronicotínico (1,0 g, 5,7 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) añadida gota a gota durante cinco, y finalmente, sulfato de dimetilo (0,55 ml, 5,68 mmol). La reacción se dejó en agitación a reflujo durante 3 h, después a temperatura ambiente durante 18 h, después de lo cual se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

10 Etapa 2: preparación de 3-(5-amino-3-(6-cloropiridin-3-il)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. Se preparó de manera análoga al 3-[5-amino-4-ciano-3-(4-fenoxi-fenil)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 1**, Etapa 9) por la reacción de 2-((6-cloropiridin-3-il)(metoxi)metileno)malononitrilo y éster bencilico del ácido 3-hidrazin-piperidin-1-carboxílico (**Ejemplo 1**, Etapa 8) y 2-((6-cloropiridin-3-il)(metoxi)metileno)malononitrilo a temperatura ambiente durante 16 h con la excepción del tratamiento y purificación acuosa a través de cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> de fase normal para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (590 mg, 10 %).

20 Etapa 3: preparación de 3-(5-amino-4-ciano-3-(6-fenoxipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 3-(5-amino-3-(6-cloropiridin-3-il)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (590 mg, 1,35 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml) se le añadieron fenol (134 mg, 1,42 mmol) y carbonato potásico (280 mg, 2,02 mmol). La reacción se dejó en agitación a 105 °C durante 72 h, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano y agua, se filtró a través de un tubo separador de fase y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo / heptano) para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 39 %).

25 Etapa 4: preparación de 5-amino-3-(6-fenoxipiridin-3-il)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la amida del ácido 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico (**Ejemplo 1**, Etapa 11) a partir de 3-(5-amino-4-ciano-3-(6-fenoxipiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 78 %).

30 Etapa 5: preparación de 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(6-fenoxipiridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se preparó de manera análoga a los procedimientos descritos para 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 1**, Etapa 12) a partir de 5-amino-3-(6-fenoxipiridin-3-il)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (67 mg, 0,18 mmol) para proporcionar el compuesto del título (3 mg, 4 %). EM (M+H) *m/z* 404. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 8,55, 2,2 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8,06 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,57 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 7,81 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H), 6,37 (s, 2 H), 4,34 - 4,40 (m, 1 H), 3,49 (dd, *J* = 12,21, 3,42 Hz, 1 H), 3,30 - 3,38 (m, 2 H), 3,03 - 3,10 (m, 1 H), 1,91 - 1,97 (m, 1 H), 1,83 - 1,90 (m, 1 H), 1,81 (s a, 1 H), 1,65 - 1,74 (m, 1H).

**Ejemplo 108****5-amino-3-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

40 Etapa 1: preparación del ácido 4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)benzoico. A una solución en agitación de ácido 4-hidroxibenzoico (200 g, 1,45 mol) en N,N-dimetilformamida (3,25 l), se le añadió imidazol (595 g, 8,67 mol) seguido de la adición de cloruro de *terc*-butil dimetilsililo (327 g, 2,17 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1 l) seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en hexanos para proporcionar el compuesto del título (170 g, 47 %) en forma de

45



un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,96-7,98 (d, *J* = 8,68 Hz, 2 H), 6,86-6,88 (d, *J* = 8,68 Hz, 2 H), 0,98 (s, 9 H), 0,23 (s, 6 H).

Etapa 2: preparación de 2-((4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)(metoxi)-metileno)malononitrilo. A una suspensión en agitación de hidruro sódico (60%, 22,8 g, 0,95 mol) en 600 ml de tetrahidrofurano, se le añadió malononitrilo (31,4 g, 0,47 mol, disuelto en 600 ml de tetrahidrofurano) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. A otro matraz de fondo redondo de 3 bocas se le cargó ácido 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)benzoico (120 g, 0,47 mol disuelto en 1200 ml de tetrahidrofurano) seguido de *N*-metilmorfolina (52,9 ml, 0,47 mol) e isobutilcloroforniato (61,94 ml, 0,47 mol, disuelto en 600 ml de tetrahidrofurano) a -30 °C. La suspensión resultante de color blanco se agitó a -30 °C durante 1 h. Esta suspensión de cloruro de ácido se añadió lentamente (a través de una cánula) a 0 °C a la suspensión en agitación de NaH. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió sulfato de dimetilo (135,9 ml, 1,4 mol) a la suspensión a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1 l) seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (76 g, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (M+H) *m/z* 315,6. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,43 (d, *J* = 8,68 Hz, 2 H), 6,95 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 0,98 (s, 9 H), 0,24 (s, 6 H).

Etapa 3: preparación de 3-(5-amino-3-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución en agitación de 2-((4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)(metoxi)-metileno)malononitrilo (76 g, 0,24 mol) en etanol (760 ml) se le añadió 3-hidrazinilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 1**, Etapa 8) (68,9 g, 0,24 mol) seguido de la adición de trietilamina (37 ml, 0,26 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 16 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml) seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (102 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (M+H) *m/z* 532. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,76 (d, *J* = 8,48 Hz, 2 H), 7,31-7,38 (m, 5 H), 6,86 (d, *J* = 8,48 Hz, 2 H), 5,10-5,18 (m, 2 H), 4,44 (m, 1 H), 4,28 (m, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 2,83-2,90 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 2,25 (m, 1 H), 2,09-2,12 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 0,97 (s, 9 H), 0,20 (s, 6 H).

Etapa 4: preparación de 3-(5-acetamido-3-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución en agitación de 3-(5-amino-3-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (120 g, 0,19 mol) en diclorometano (1,2 l) se le añadió trietilamina (133 ml, 0,96 mol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de acetilo (78,5 ml, 1,9 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (500 ml). La capa acuosa resultante se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml) seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (100 g). EM (M+H) *m/z* 574. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (d, *J* = 8,48 Hz, 2 H), 7,33 (m, 5 H), 6,88 (d, *J* = 8,48 Hz, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 4,03-4,24 (m, 3 H), 3,31-3,32 (m, 2 H), 2,90 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 2,21 (m, 5 H), 1,88 (m, 1 H), 0,97 (s, 9 H), 0,20 (s, 6 H).

Etapa 5: preparación de 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución en agitación de 3-(5-acetamido-3-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (165 g, 0,35 mol) en metanol:agua (4:1,2,8 l) se le añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (43,8 g, 1,04 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (1 l) y se neutralizó con HCl 1 N (1,8 l) a pH 6,5. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (500 ml x 2) seguido de hexanos y se secó al vacío. El sólido se disolvió en acetato de etilo (1 l) y se lavó con agua (2 x 500 ml).

La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (104 g) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (M+H) *m/z* 460. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,48 (s, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,48 Hz, 2 H), 7,33 (m, 5 H), 6,87 (d, *J* = 8,48 Hz, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 4,23 (s, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 3,00 (t, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,0 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 1,51 (m, 1 H).

Etapa 6: preparación de 3-(5-acetamido-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron 5-cloro-2-fluoropiridina (237 mg, 1,80 mmol) y carbonato de cesio (1,95 g, 5,99 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 minutos en condiciones de microondas, después de lo cual se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío, y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 44 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,10 - 8,18 (m, 1 H), 7,93 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H), 7,66 (dd, *J* = 8,66, 2,64 Hz, 1 H), 7,33 (s, 5H), 7,11 - 7,20 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2H), 4,27 (d, *J* = 11,04 Hz, 1 H), 4,08 - 4,20 (m, 2H), 3,18 - 3,43 (m, 1 H), 2,91 (t, *J* = 11,92 Hz, 1 H), 2,21 (s, 2H), 1,83 - 1,95 (m, 1 H), 1,48 - 1,68 (m, 1 H).

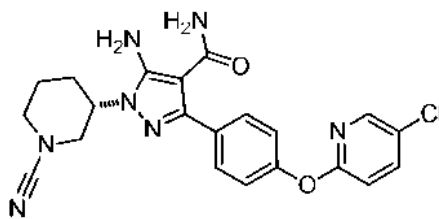
Etapa 7: preparación de 5-amino-3-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. A una solución en agitación de ácido sulfúrico concentrado (6 ml) a 0 °C, se le añadió 3-(5-acetamido-3-{4-[(5-

cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 0,53 mmol), en porciones durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se dejó agitar a 30 °C durante 16 h, después de lo cual se enfrió de nuevo hasta 0 °C. Se añadió cuidadosamente hidróxido de amonio concentrado para neutralizar el ácido a pH = 7, asegurándose que la temperatura no excediese de 5 °C. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8,19 - 8,27 (m, 1H), 7,91 - 8,02 (m, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,19 - 7,22 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,03 - 4,16 (m, 1H), 3,31 (s a, 1H), 3,01 (dd, J = 11,8, 3,5 Hz, 1 H), 2,87 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 2,79 (dd, J = 11,5, 10,3 Hz, 1 H), 2,38 - 2,48 (m, 1 H), 1,81 - 1,96 (m, 2H), 1,71 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 1,42 - 1,57 (m, 1 H).

Etapa 8: preparación de 5-amino-3-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. A una solución de 5-amino-3-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (217 mg, 0,53 mmol) en N,N-dimetilformamida se le añadieron carbonato de cesio (516 mg, 1,59 mmol) y bromuro de cianógeno (281 mg, 2,65 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 h, después de lo cual se añadió y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo / hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8,21 (d, J = 2,29 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,71, 2,75 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,71 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,71 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,71 Hz, 1 H), 6,44 (s a, 2H), 4,26 - 4,42 (m, 1 H), 3,43 - 3,52 (m, 1H), 3,25 - 3,39 (m, 2H), 2,96 - 3,11 (m, 1 H), 1,78 - 2,00 (m, 3H), 1,62 - 1,77 (m, 1 H).

### 20 Ejemplo 109

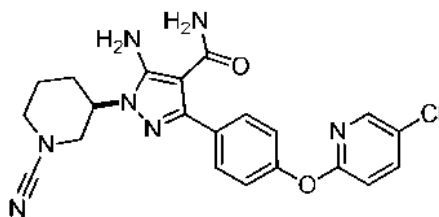
#### (S)-5-amino-3-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



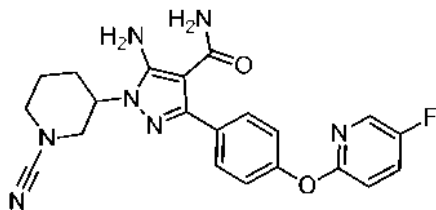
Se separó quiralmente rac-5-amino-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 108**) por cromatografía de fluidos supercríticos (columna ChiralPak OD- H 30 x 250 mm, metanol al 55 %, isopropilamina al 1 %, 80 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8,21 (d, J = 2,29 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,71, 2,75 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,71 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,71 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,71 Hz, 1 H), 6,44 (s a, 2H), 4,26 - 4,42 (m, 1 H), 3,43 - 3,52 (m, 1H), 3,25 - 3,39 (m, 2H), 2,96 - 3,11 (m, 1 H), 1,78 - 2,00 (m, 3H), 1,62 - 1,77 (m, 1 H).

### 30 Ejemplo 110

#### (R)-5-amino-3-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



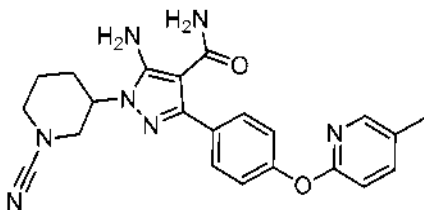
Se separó quiralmente rac-5-amino-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 108**) por cromatografía de fluidos supercríticos (columna ChiralPak OD- H 30 x 250 mm, metanol al 55 %, isopropilamina al 1 %, 80 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8,21 (d, J = 2,29 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,71, 2,75 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,71 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,71 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,71 Hz, 1 H), 6,44 (s a, 2H), 4,26 - 4,42 (m, 1 H), 3,43 - 3,52 (m, 1H), 3,25 - 3,39 (m, 2H), 2,96 - 3,11 (m, 1 H), 1,78 - 2,00 (m, 3H), 1,62 - 1,77 (m, 1 H).

**Ejemplo 111****5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-{4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida**

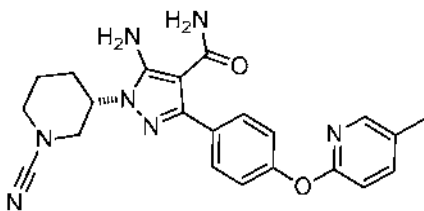
- 5 Se preparó de manera análoga a 5-amino-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 108**) empleando 2,5-difluoropiridina. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8,16 (d, *J* = 3,21 Hz, 1H), 7,82 (td, *J* = 8,48, 3,21 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,71 Hz, 2H), 7,10 - 7,21 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 4,28 - 4,44 (m, 1H), 3,49 (dd, *J* = 11,91, 4,12 Hz, 1H), 3,28 - 3,41 (m, 2H), 3,05 (td, *J* = 12,49, 2,52 Hz, 1H), 1,80 - 2,03 (m, 3H), 1,61 - 1,77 (m, 1H).

**Ejemplo 112**

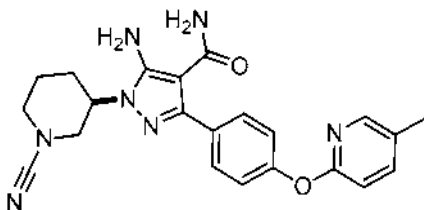
- 10 **5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-{4-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida**



- 15 Se preparó de manera análoga a 5-amino-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 108**) empleando 4-metil-2-fluoropiridina. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8,00 (s, 1H), 7,65 - 7,77 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,25 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,71 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,30 - 4,42 (m, 1H), 3,48 (d, *J* = 4,12 Hz, 1H), 3,29 - 3,39 (m, 2H), 3,06 (td, *J* = 12,49, 2,52 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,78 - 2,01 (m, 3H), 1,64 - 1,77 (m, 1H).

**Ejemplo 113****(S)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-{4-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida**

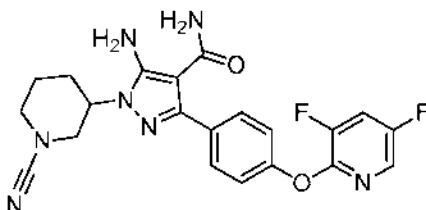
- 20 Se separó quiralmente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-{4-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 112**) por cromatografía de fluidos supercríticos (columna ChiralPak OD-H 46 x 250 mm, metanol al 45%, isopropilamina al 1%, 4 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8,00 (s, 1H), 7,65 - 7,77 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,25 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,71 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,30 - 4,42 (m, 1H), 3,48 (d, *J* = 4,12 Hz, 1H), 3,29 - 3,39 (m, 2H), 3,06 (td, *J* = 12,49, 2,52 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,78 - 2,01 (m, 3H), 1,64 - 1,77 (m, 1H).

**Ejemplo 114****(R)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-{4-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida**

Se separó quiralmemente rac-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-{4-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 112**) por cromatografía de fluidos supercríticos (columna ChiralPak OD-H 46 x 250 mm, metanol al 45%, isopropilamina al 1 %, 4 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,00 (s, 1 H), 7,65 - 7,77 (m, 1 H), 7,49 (d, *J* = 8,25 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,71 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,25 Hz, 1 H), 6,45 (s, 2H), 4,30 - 4,42 (m, 1 H), 3,48 (d, *J* = 4,12 Hz, 1 H), 3,29 - 3,39 (m, 2H), 3,06 (td, *J* = 12,49, 2,52 Hz, 1 H), 2,25 (s, 3H), 1,78 - 2,01 (m, 3H), 1,64 - 1,77 (m, 1 H).

### Ejemplo 115

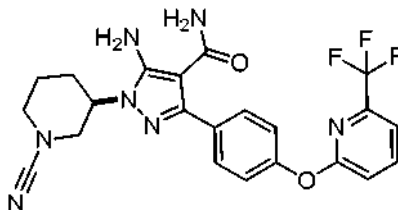
#### 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-{4-[(3,5-difluoropiridin-2-il)oxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida



Se preparó de manera análoga a 5-amino-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 108**) empleando 2,3,5-trifluoropiridina. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,15 (ddd, *J* = 10,3, 8,0, 2,7 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,45 (s, 2 H), 4,34 - 4,42 (m, 1 H), 3,51 (dd, *J* = 12,4, 4,1 Hz, 1 H), 3,31 - 3,39 (m, 2 H), 3,07 (td, *J* = 12,5, 2,5 Hz, 1 H), 1,81 - 2,00 (m, 3 H), 1,67 - 1,76 (m, 1 H).

### Ejemplo 116

#### (R)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida

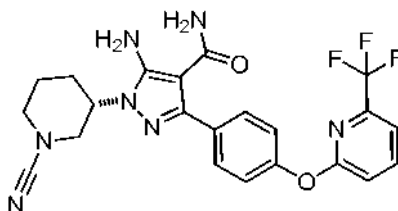


Etapa 1: preparación de 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo. Se separó quiralmemente 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (rac)-bencilo (preparada como se describe en el **Ejemplo 108**) por cromatografía de fluidos supercríticos (columna ChiralPak ASH 50 x 250 mm, metanol al 25%, 250 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 460. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,48 (s, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,48 Hz, 2 H), 7,33 (m, 5 H), 6,87 (d, *J* = 8,48 Hz, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 4,23 (s a, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 3,00 (t, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,0 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 1,51 (m, 1 H).

Etapa 2: preparación de (R)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida. Se preparó de manera análoga a 5-amino-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 108**) empleando 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo y 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina. EM (M+H) *m/z* 472. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,09 (t, *J* = 7,90 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 8,48 Hz, 2 H), 7,32 (d, *J* = 8,25 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J* = 8,48 Hz, 2 H), 6,41 (s, 2 H), 4,30 - 4,39 (m, 1 H), 3,46 (dd, *J* = 12,03, 3,78 Hz, 1 H), 3,28 - 3,37 (m, 2 H), 3,03 (td, *J* = 12,50, 2,50 Hz, 1 H), 1,60 - 1,98 (m, 4 H).

### Ejemplo 117

#### (S)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-{4-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida

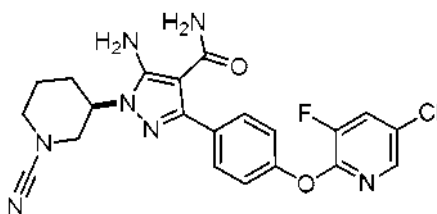


Etapa 1: preparación de 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-bencilo. Se separó quiralmente 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (rac)-bencilo (preparada como se describe en el **Ejemplo 108**) por cromatografía de fluidos supercríticos (columna ChiralPak ASH 50 x 250 mm, metanol al 25%, 250 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  460. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10,48 (s, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 7,67 (d,  $J = 8,48$  Hz, 2 H), 7,33 (m, 5 H), 6,87 (d,  $J = 8,48$  Hz, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 4,23 (s, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 3,00 (t,  $J = 11,0$  Hz, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,0 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 1,51 (m, 1 H).

Etapa 2: preparación de (S)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se preparó de manera análoga a 5-amino-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 108**) empleando 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-bencilo y 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina. EM (M+H)  $m/z$  472. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,09 (t,  $J = 7,90$  Hz, 1 H), 7,61 (d,  $J = 7,33$  Hz, 1 H), 7,52 (d,  $J = 8,48$  Hz, 2 H), 7,32 (d,  $J = 8,25$  Hz, 1 H), 7,23 (d,  $J = 8,48$  Hz, 2 H), 6,41 (s, 2 H), 4,30 - 4,39 (m, 1 H), 3,46 (dd,  $J = 12,03, 3,78$  Hz, 1 H), 3,28 - 3,37 (m, 2 H), 3,03 (td,  $J = 12,50, 2,50$  Hz, 1 H), 1,60 - 1,98 (m, 4 H).

### 15 Ejemplo 118

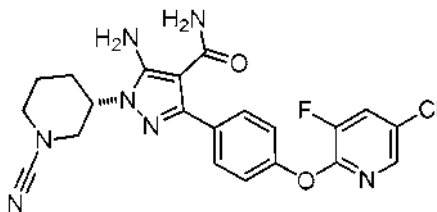
#### (R)-5-amino-3-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



Se preparó de manera análoga a (R)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 116**) empleando 5-cloro-2,3-difluoropiridina. EM (M+H)  $m/z$  456. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,24 (dd,  $J = 9,76, 1,76$  Hz, 1 H), 8,08 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H), 7,54 (d,  $J = 8,39$  Hz, 2 H), 7,27 (d,  $J = 8,39$  Hz, 2 H), 6,44 (s, 2 H), 4,32 - 4,44 (m, 1 H), 3,50 (dd,  $J = 11,81, 3,41$  Hz, 1 H), 3,34 - 3,39 (m, 2 H), 3,07 (t,  $J = 11,51$  Hz, 1 H), 1,67 - 2,02 (m, 4 H).

### 20 Ejemplo 119

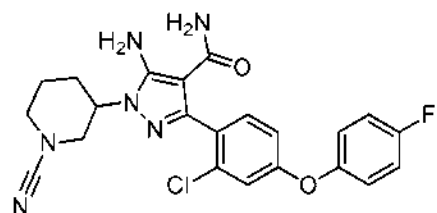
#### (S)-5-amino-3-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



Se preparó de manera análoga a (S)-5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 117**) empleando 5-cloro-2,3-difluoropiridina. EM (M+H)  $m/z$  456. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,24 (dd,  $J = 9,76, 1,76$  Hz, 1 H), 8,08 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1 H), 7,54 (d,  $J = 8,39$  Hz, 2 H), 7,27 (d,  $J = 8,39$  Hz, 2 H), 6,44 (s, 2 H), 4,32 - 4,44 (m, 1 H), 3,50 (dd,  $J = 11,81, 3,41$  Hz, 1 H), 3,34 - 3,39 (m, 2 H), 3,07 (t,  $J = 11,51$  Hz, 1 H), 1,67 - 2,02 (m, 4 H).

### 30 Ejemplo 120

#### 5-amino-3-[2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



Etapa 1: preparación de 1-bromo-2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)benzeno. A una mezcla de 4-bromo-3-clorofenol (1,2 g, 5,8 mmol), acetato de cobre (II) (1,79 g, 9,83 mmol), trietilamina (4,82 ml, 34,7 mmol) y 1,5 g activados de tamices moleculares de 4 Å en diclorometano anhidro (80 ml) a 0 °C se le añadió ácido (4-fluorofenil)borónico

35

(2,43 g, 17,4 mmol, 3,0 equiv.) en porciones durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (0,60 g, 35 %). EM (M+H) *m/z* 302.

5 Etapa 2: preparación de 2-[2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. Una mezcla de 1-bromo-2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)benceno (600 mg, 1,99 mmol), bis(pinacolato)diboro (664 mg, 2,59 mmol), acetato potásico (684 mg, 6,96) y dicloruro de 1,1'-bis-(difenilfosino)-ferroceno)paladio (107 mg, 0,139 mmol) en 1,4 dioxano anhidro (30 ml) se dejó agitar a 80 °C en nitrógeno durante 16 h, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Después, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,18 g, 26 %). EM (M+H) *m/z* 349. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,67 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 6,96 - 7,10 (m, 4H) 6,92 (d, *J* = 2,53 Hz, 1 H) 6,81 (dd, *J* = 8,34, 2,27 Hz, 1 H) 1,36 (s, 12H).

10 Etapa 3: preparación de 5-acetamido-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. Una mezcla de etil 5-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (100 g, 0,65 mol) y cloruro de acetilo (441,2 g, 5,62 mol) a 0 °C se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se concentró al vacío para retirar el exceso de cloruro de acetilo. Se añadió agua (1,0 l) y la mezcla se agitó durante 16 h, después de lo cual se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (120 g, 94 %). EM (M+H) *m/z* 198. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9,57 (1H, s), 7,75 (1 H, s), 4,33-4,28 (2H, c, *J* = 7,08), 2,27 (3H, s), 1,37-1,34 (3H, s).

15 Etapa 4: preparación de 5-acetamido-3-bromo-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. A una solución de 5-acetamido-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (120 g, 0,61 mol) en etanol (2,5 l) se le añadieron 4,0 l de acetato sódico acuoso (484 g, 5,91 mol), seguido de la adición gota a gota de bromo (565 g, 3,53 mol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual se consideró finalizada mediante TLC. La reacción se vertió en agua (6,8 l) y el producto deseado se extrajo en acetato de etilo (3 x 5,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con tiosulfato sódico acuoso saturado (2 x 1,5 l), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El sólido en bruto resultante se lavó con hexanos (500 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (105 g, 62,5 %). EM (M+H) *m/z* 278. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 11,8 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 4,38-4,32 (c, *J* = 7,04, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,42-1,38 (t, *J* = 7,04, 3H).

20 Etapa 5: preparación de 3-[5-acetamido-3-bromo-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de 5-acetamido-3-bromo-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 1,81 mmol), trifenil fosfina (582 mg, 2,17 mmol) y 3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (547 mg, 2,72 mmol, 1,5 equiv.) en éter dietílico (5 ml) se le añadió diazen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (476 mg, 2,17 mmol). Después, la a reacción se calentó a 80 °C durante 4 h, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trató con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,12 g, 15 %). EM (M+H) *m/z* 459.

25 Etapa 6: preparación de 3-{5-acetamido-3-[2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una solución de 3-[5-acetamido-3-bromo-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (130 mg, 2,48 mmol), 2-[2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (98,7 mg, 0,283 mmol), carbonato sódico (60 mg, 0,566 mmol) y cloruro de (1,1'-bis-(difenilfosino)-ferroceno)paladio (15,4 mg, 0,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) / agua (2 ml) / dioxano (16 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h en condiciones de microondas, después de lo cual se vertió en acetato de etilo y se trató con cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,16 g, 53 %). EM (M+H) *m/z* 601.

30 Etapa 7: preparación de ácido 5-acetamido-1-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-3-il)-3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico. Una solución de 3-[5-acetamido-3-[2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (110 mg, 0,18 mmol) e hidróxido de litio (268 mg, 11,0 mmol) en tetrahidrofurano metanólico al 50 % (8 ml) se dejó agitar a 95 °C durante 16 h, después de lo cual se concentró al vacío hasta un volumen de 0,1 ml. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla se enfrió 0 °C y se acidificó a pH = 3 con ácido clorhídrico 1 N. El precipitado resultante de color blanco se recogió por filtración al vacío para proporcionar el compuesto del título (97 mg, > 99 %). EM (M+H) *m/z* 531.

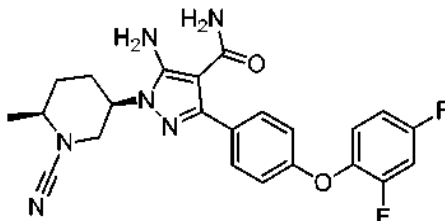
35 Etapa 8: preparación de 3-{5-amino-4-carbamoil-3-[2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución de ácido 5-acetamido-1-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-3-il)-3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,18 mmol), 1-hidroxiilbenzotriazol (38,5 mg, 0,282 mmol), clorhidrato de 3-(dimetilamino)propil carbodiimida (54,6 mg, 0,282 mmol), N,N-dimetilformamida (5 ml), se le añadió una solución 0,5 N de amoniaco en 1,4-dioxano (3,76 ml, 1,88 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual se concentró al vacío. Se añadió agua (10 ml) y el precipitado resultante de color blanco se recogió por filtración al vacío para proporcionar el compuesto del título (100 mg, > 99 %). EM (M+H) *m/z* 530.

40 Etapa 9: preparación de 5-amino-3-[2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. A una solución de 3-[5-amino-4-carbamoil-3-[2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (78 mg, > 99 %). EM (M+H) *m/z* 430.

Etapa 10: preparación de 5-amino-3-[2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se preparó de manera análoga al procedimiento descrito para 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol carboxamida (**Ejemplo 1**, Etapa 12) a temperatura ambiente y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (64 mg, 57 %). EM (M+H)  $m/z$  455. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,36 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H), 6,99 - 7,14 (m, 5H), 6,94 (dd,  $J = 8,46, 2,40$  Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,11-4,12 (m, 1H), 3,58 (d,  $J = 4,55$  Hz, 1 H), 3,39 - 3,54 (m, 2H), 3,04-3,05 (m, 1 H), 2,06 - 2,21 (m, 2H), 1,92-1,93 (m, 2H).

### Ejemplo 121

#### 5-amino-1-[(3R\*,6S\*)-1-ciano-6-metilpiperidin-3-il]-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida



Etapa 1: preparación de 6-metilpiperidin-3-ol. A una solución de 6-metilpiperidin-3-ol (8,54 g, 77 mmol) en ácido acético (100 ml) se le añadió óxido de platino (1,68 g, 7,4 mmol). La mezcla se puso en un aparato Parr en presión de hidrógeno (0,34 MPa (50 psi)) y se agitó durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: preparación de 5-hidroxi-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 6-metilpiperidin-3-ol (9,0 g, 78,1 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió gota a gota trietilamina (101 ml, 703 mmol), seguido de clorofornato de bencilo (14 ml, 93,8 mmol). La reacción se dejó agitar durante 16 h, después de lo cual se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (8,1 g 42 %).

Etapa 3: preparación de 2-metil-5-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 5-hidroxi-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (0,986 g, 3,96 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se le añadió reactivo de Dess Martin (3,96 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 30 min, después se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante un adicional de 3 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con tiosulfato sódico acuoso saturado, y se diluyó con agua y diclorometano. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, agua después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4: preparación de 5-[(terc-butoxicarbonil)hidrazono]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 2-metil-5-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (2,00 g, 8,09 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió hidrazincarboxilato de *terc*-butilo (1,25 g, 9,71 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (M+H)  $m/z$  418.

Etapa 5: preparación de 5-[2-(terc-butoxicarbonil)hidrazino]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 5-[(terc-butoxicarbonil)hidrazono]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,53 g, 4,23 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió cianoborohidruro sódico (0,27 g, 4,23 mmol), se añadió gota a gota una solución de monohidrato de ácido para-tolueno sulfónico (0,80 g, 4,23 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, hidróxido sódico 1 N, salmuera y agua, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 6: preparación de 5-hidrazin-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 5-[2-(terc-butoxicarbonil)hidrazino]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,78 g, 4,9 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (5 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 h, después de lo cual se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 7: preparación de 5-(5-amino-4-ciano-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de (2S\*,5R\*)-bencilo. A una solución de 5-hidrazin-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,71 g, 6,5 mmol) en etanol anhidro (30 ml) se le añadieron 2-((4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)(metoxi)-metileno)malononitrilo (**Ejemplo 25**, Etapa 4) (2,03 g, 6,5 mmol) y trietil amina (4,66 ml, 32,4 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (2,12 g, 60 %) en forma de un producto de color blanco. EM (M+H)  $m/z$  544. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,83 - 7,89 (m, 2 H), 7,30 - 7,41 (m, 5 H), 7,09 (td,  $J = 9,0, 5,4$  Hz, 1 H), 6,93 - 7,01 (m, 3 H), 6,83 - 6,91 (m, 1 H), 5,11 - 5,20 (m, 2 H), 4,50 - 4,61 (m, 1 H), 4,39 (s a, 2 H), 4,13 - 4,25 (m, 1 H), 3,82 (s a, 1 H), 3,35 (t,  $J = 11,7$  Hz, 1 H), 2,36 - 2,49 (m, 1 H), 1,70 - 1,95 (m, 4 H), 1,29 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3 H).

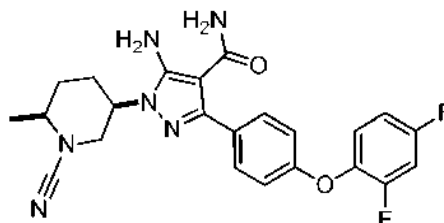
Etapa 8: preparación de 5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-((3S\*,6R\*)-6-metilpiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. A una solución en agitación de ácido sulfúrico concentrado (3 ml) a 0 °C, se añadió 5-(5-amino-4-

ciano-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de (2S\*,5R\*)-bencilo (450 mg, 0,77 mmol), en porciones durante 10 min. Después, se dejó agitar la mezcla de reacción a 30 °C durante 16 h, después de lo cual se enfrió a 0 °C. Se añadió cuidadosamente hidróxido de amonio concentrado a pH = 7, asegurándose que la temperatura no excediese de 5 °C. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 9: preparación de 5-amino-1-[(3R\*,6S\*)-1-ciano-6-metilpiperidin-3-il]-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida. A una solución de 5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-[(3S\*,6R\*)-6-metilpiperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (398 mg, 0,93 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añadió carbonato de cesio (911 mg, 2,77 mmol) y bromuro de cianógeno (586 mg, 5,54 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 h, después de lo cual se añadió agua y el producto deseado se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron a través de cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> de fase normal (acetato de etilo / hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (M+H) *m/z* 453. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 8 H), 1,77 - 1,87 (m, 7 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 2,51 (s, 1 H), 3,36 (d, *J* = 4,6 Hz, 2 H), 3,39 (d, *J* = 4,6 Hz, 2 H), 3,47 - 3,57 (m, 5 H), 4,35 (ddd, *J* = 8,4, 4,4 4,2 Hz, 2 H), 6,43 (s, 5 H), 7,03 (d, *J* = 8,71 Hz, 5 H), 7,11 - 7,21 (m, 2 H), 7,36 (td, *J* = 9,2, 5,5 Hz, 2 H), 7,46 - 7,56 (m, 3 H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 5 H).

### Ejemplo 122

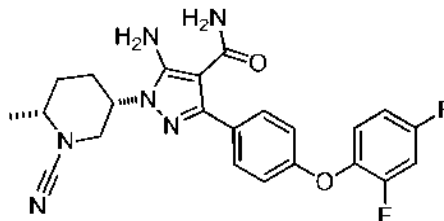
#### 5-amino-1-[(3R,6S)-1-ciano-6-metilpiperidin-3-il]-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida



Se separó quiralmente *rac*-5-amino-1-[(3R\*,6S\*)-1-ciano-6-metilpiperidin-3-il]-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 121**) por cromatografía de fluidos supercríticos (col. RegisPack 30 x 250 mm, EtOH al 23 %, 80 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 453. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 8 H), 1,77 - 1,87 (m, 7 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 2,51 (s, 1 H), 3,36 (d, *J* = 4,6 Hz, 2 H), 3,39 (d, *J* = 4,6 Hz, 2 H), 3,47 - 3,57 (m, 5 H), 4,35 (ddd, *J* = 8,4, 4,4 4,2 Hz, 2 H), 6,43 (s, 5 H), 7,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 5 H), 7,11 - 7,21 (m, 2 H), 7,36 (td, *J* = 9,2, 5,5 Hz, 2 H), 7,46 - 7,56 (m, 3 H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 5 H).

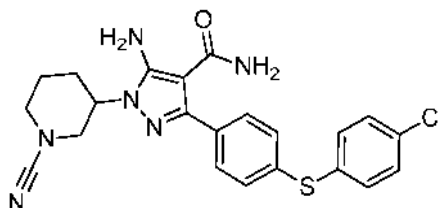
### Ejemplo 123

#### 5-amino-1-[(3S,6R)-1-ciano-6-metilpiperidin-3-il]-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida



Se separó quiralmente *rac*-5-amino-1-[(3R\*,6S\*)-1-ciano-6-metilpiperidin-3-il]-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 121**) por cromatografía de fluidos supercríticos (col. RegisPack 30 x 250 mm, EtOH al 23 %, 80 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 453. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 8 H), 1,77 - 1,87 (m, 7 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 2,51 (s, 1 H), 3,36 (d, *J* = 4,6 Hz, 2 H), 3,39 (d, *J* = 4,6 Hz, 2 H), 3,47 - 3,57 (m, 5 H), 4,35 (ddd, *J* = 8,4, 4,4 4,2 Hz, 2 H), 6,43 (s, 5 H), 7,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 5 H), 7,11 - 7,21 (m, 2 H), 7,36 (td, *J* = 9,2, 5,5 Hz, 2 H), 7,46 - 7,56 (m, 3 H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 5 H).

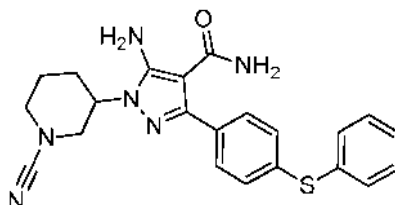


**Ejemplo 124****5-amino-3-{4-[(4-clorofenil)tio]fenil}-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

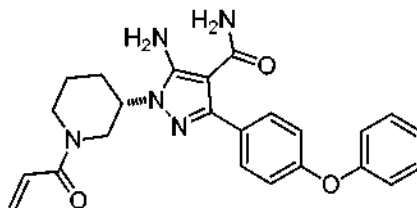
5 Etapa 1: preparación de 3-(5-acetamido-3-(4-((4-clorofenil)tio)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. Un tubo de vidrio se cargó se cargó con carbonato potásico (267 mg, 1,93 mmol, 1,1 equiv.) seguido de la adición de éster bencílico del ácido 3-[5-acetilamino-4-ciano-3-(4-yodofenil)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 1,76 mmol, 1,0 equiv.) (**Ejemplo 86**, Etapa 1), 4-clorotiofenol (330 mg, 2,28 mmol, 1,3 equiv.), yoduro de cobre (191 mg, 1 mmol, 0,57 equiv.) y N-metilpirrolidina (0,4 ml). El tubo de vidrio se cerró y se colocó en agitación en un baño de aceite precalentado a 100 °C durante 6-8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después, se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título.

10 Etapa 2: preparación de 5-amino-3-(4-((4-clorofenil)tio)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo. Se añadió en porciones 3-(5-acetamido-3-(4-((4-clorofenil)tio)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (96 mg) durante 10 min a una solución en agitación de ácido sulfúrico concentrado que la temperatura se mantenía a 0 °C y después se agitó a 30 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se neutralizó mediante la adición de una solución de hidróxido de amonio que mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

15 Etapa 3: preparación de 5-amino-3-{4-[(4-clorofenil)tio]fenil}-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol carboxamida (**Ejemplo 1**, Etapa 12) empleando 5-amino-3-(4-((4-clorofenil)tio)-fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo. EM (M+H) m/z 453.

**Ejemplo 125****25 5-amino-1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-[4-(feniltio)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-{4-[(4-clorofenil)tio]fenil}-1-(1-cianopiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 124**) empleando tiofenol. EM (M+H) m/z 419.

**Ejemplo 126****30 1-[(3S)-1-acriloilpiperidin-3-il]-5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

35 Etapa 1: preparación de cloruro de 4-fenoxi benzoílo. Una solución de ácido 4-fenoxi benzoico (500 g, 2,33 mol) en cloruro de tionilo (1,2 l) se calentó a reflujo durante 16 h, después de lo cual los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color pardo, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: preparación de 2-[hidroxi-(4-fenoxi-fenil)-metileno]-malononitrilo. Una solución de malononitrilo (154 ml, 2,55 mol) en tetrahidrofurano anhidro (500 ml) se añadió gota a gota en nitrógeno a una suspensión de hidruro

sódico (205 g, 5,12 mol) en tetrahidrofurano (2 l) durante 1,5 h a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante un adicional de 30 min, después de lo cual se añadió una solución de cloruro de 4-fenoxi benzoilo (540 g, 2,32 mol) en tetrahidrofurano (750 ml). Después la reacción se dejó agitar durante 16 h a temperatura ambiente, se enfrió a 0 °C y se detuvo con ácido clorhídrico 1 N (1 l). El producto se extrajo en acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. EM (M-H) *m/z* 261. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H).

Etapa 3: preparación de 2-[(4-fenoxi-fenil)-metoxi-metileno]-malononitrilo

A una solución de 2-[hidroxi-(4-fenoxi-fenil)-metileno]-malononitrilo (600 g, 2,29 mol) en una mezcla de dioxano / agua (4 / 1, 5 l) a 0 °C se le añadió en porciones bicarbonato sódico (1,34 kg, 16 mol). Se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (1,2 l, 13,74 mol) durante 2 h, después del cual la reacción se calentó a 80 °C y se dejó agitar durante un adicional de 12 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (300 g, 48%). EM (M+H) *m/z* 277. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,07 (t, *J* = 8,8 Hz, 4 H), 3,97 (s, 3 H).

Etapa 4: preparación del éster bencílico del ácido 3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico. A una suspensión de clorhidrato de piperidin-3-ol (134 g, 0,974 mol) y trietilamina (276 ml, 1,98 mol) en diclorometano (2 l) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de cloroformiato de bencilo (140 ml, 0,981 mol) en diclorometano (100 ml) durante 2,5 h. La reacción se dejó en agitación durante un adicional de 30 min a 0 °C, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h, después del cual se detuvo con ácido clorhídrico 1 N (3 l) y se dejó agitar durante 30 min. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (218 g, 95 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29-7,41 (m, 5 H), 5,14 (s, 2 H), 3,59-3,85 (m, 3 H), 3,13-3,27 (m, 2 H), 2,18 (s a, 1 H), 1,74-1,94 (m, 2 H), 1,38-1,61 (m, 2 H).

Etapa 5: preparación del éster bencílico del ácido 3-oxo-piperidin-1-carboxílico. A una suspensión de complejo de piridina trióxido de azufre (135,6 g, 0,85 mol) en diclorometano (1,25 l) a 0 °C se le añadió trietilamina (148 ml, 1,07 mol), seguido de DMSO (151 ml, 2,13 mol). Después, se añadió gota a gota una solución del éster bencílico del ácido 3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (50,0 g, 0,21 mol) en diclorometano (415 ml) durante 1 h, asegurándose que la temperatura no excediese de 0 °C. Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual se enfrió a 15 °C y lentamente se detuvo con cloruro de amonio acuoso saturado (1 l) (*jexotermia!*). Después, la mezcla se dejó agitar durante un adicional de 30 min, después de lo cual la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en una solución al 50 % de heptano / acetato de etilo (300 ml), se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N (600 ml), después salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 7,32-7,41 (m, 5 H), 5,17 (s, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,69 (t, 2 H), 2,50 (t, 2 H), 1,97-2,08 (m, 2 H).

Etapa 6: preparación del éster bencílico del ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil-hidrazono)-piperidin-1-carboxílico. A una solución del éster bencílico del ácido 3-oxo-piperidin-1-carboxílico (150 g, 0,64 mol) en tetrahidrofurano (1,5 l) se le añadió hidrazincarbonilato de *terc*-butilo (85 g, 0,64 mol). La solución se calentó a reflujo durante 2 h, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 348. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (s, 1 H), 7,28-7,41 (m, 5 H), 5,14-5,16 (d, 2 H), 4,13-4,25 (d, 2 H), 3,73-3,78 (m, 0,6 H), 3,53-3,61 (m, 1,4 H), 2,51-2,56 (t, 0,7H), 2,33-2,37 (t, 1,3 H), 1,82-1,91 (m, 2 H), 1,52 (s, 9H)

Etapa 7: preparación de 3-(2-(*terc*-butoxicarbonil)hidrazinil)piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución del éster bencílico del ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil-hidrazono)-piperidin-1-carboxílico (230 g, 0,66 mol) en tetrahidrofurano (1,5 l) se le añadió cianoborohidruro sódico (41,6 g, 0,66 mol). Después, se añadió gota a gota una solución de monohidrato de ácido para-toluenosulfónico (126 g, 0,66 mol) en tetrahidrofurano (590 ml) 1,5 h, asegurándose que la temperatura no excediese de 21 °C. Después, la reacción se dejó agitar durante 16 h. Los volátiles se retiraron al vacío, y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (2,0 l), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (1 l), después se añadió a hidróxido sódico 1 N (1,5 l) y se dejó agitar durante 1 h. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de disolvente al 0-3 % de diclorometano / metanol) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (169 g, 73 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29-7,36 (m, 5 H), 6,33 (s a, 1 H), 5,88 (s a, 1 H), 5,12 (s a, 2 H), 3,42-3,64 (m, 5 H), 3,02-3,17 (m, 1 H), 1,74-1,80 (m, 2 H).

Etapa 8: preparación de clorhidrato del éster bencílico del ácido 3-hidrazin-piperidin-1-carboxílico. A una solución de 3-(2-(*terc*-butoxicarbonil)hidrazinil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (50 g, 0,143 mol) en metanol (180 ml) se le añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (180 ml), asegurándose que la temperatura no excediese de 10 °C. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual se había formado un precipitado de color blanco. El precipitado se filtró, después se dejó agitar en acetato de etilo (700 ml) a temperatura ambiente durante un adicional de 16 h, se filtró, después se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. EM (M+H) *m/z* 250,2. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,28-7,41 (m, 5 H), 5,08 (s, 2 H), 4,10 (d, 1 H), 3,72 (d, 1 H), 2,95 (s a, 3 H), 1,98 (m, 1 H), 1,70 (m, 1 H), 1,29-1,37 (m, 2 H).

Etapa 9: preparación de 3-[5-amino-4-ciano-3-(4-fenoxi-fenil)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una

solución de 2-[(4-fenoxi-fenil)-metoxi-metileno]-malononitrilo (etapa 3; 146 g, 0,53 mol) en etanol (500 ml) se le añadieron 3-hidrazin-piperidin-1-carboxilato de bencilo (etapa 8; 150,6 g, 0,53 mol) y trietilamina (107 g, 1,05 mol), causando que la temperatura de la solución alcanzara 55 °C. Después, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual se había formado un precipitado. El precipitado se retiró por filtración y se añadió a tetrahidrofurano de 2-metilo (3,5 l), que disolvió el producto deseado, dejando ácido trietil amina clorhídrico, que después, se retiró por filtración al vacío. Después, el filtrado se lavó con salmuera (1 l) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (M+H)  $m/z$  494.

Etapa 10: preparación de 5-amino-3-(4-fenoxi-fenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carbonitrilo. Una solución de 3-[5-amino-4-ciano-3-(4-fenoxi-fenil)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxilato de bencilo (260 g, 527 mmol) en tetrahidrofurano de 2-metilo (5 l) se pasó a través de un aparato Midi a 65 °C, 7 ml/min, en hidrógeno completo, usando un cartucho de Pd al 10 %/C durante un periodo de 16 h. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. EM (M+H)  $m/z$  360.

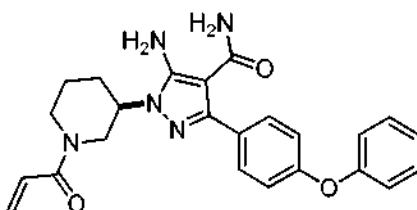
Etapa 11: preparación de amida del ácido 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico. A una autoclave SS Parr de 2 l se le añadió una solución de 5-amino-3-(4-fenoxi-fenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carbonitrilo (189 g, 527 mmol) y etanol (550 ml). Después se añadió una solución de hidróxido sódico 2 N (880 ml) y la autoclave se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 30 min, después de lo cual la reacción se consideró finalizada. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró al vacío para proporcionar un sólido gomoso, que se trituró con acetonitrilo (500 ml), después se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de disolvente del 15-40 % de metanol / diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (135 g, 70%). EM (M+H)  $m/z$  360.

Etapa 12: preparación de amida del ácido (S)-5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico. Se separó quiralmente la amida del ácido rac-5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico por cromatografía de fluidos supercríticos (Chiralpak IC, col. de 30 x 250 mm, 50/50, CO<sub>2</sub>/trietilamina al 1 % en etanol, 100 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título.

Etapa 13: preparación de 1-[(3S)-1-acriloilpiperidin-3-il]-5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida. A una solución de amida del ácido (S)-5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico (377 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,00 ml) se le añadió hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)tris(dimetilamino)fosfonio (486 mg, 1,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (323 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de ácido acrílico (79,3 mg, 1,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) durante unos pocos minutos. La reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 min, después de lo cual se añadió y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo / metanol al 10 %) para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  432,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,55 - 7,47 (m, 4 H), 7,27 (m, 1 H), 7,2 - 7,0 (m, 4 H), 6,91 - 6,77 (m, 1 H), 6,41 (s, a, 2 H), 6,19 - 6,04 (m, 1 H), 5,77 - 5,61 (m, 1 H), 4,53 - 4,03 (m, 3 H), 3,53-3,43 (m, 1 H), 3,13 - 2,97 (m, 1 H), 2,85-2,65 (m, 1 H), 2,08 - 1,92 (m, 1 H), 1,90-1,78 (m, 1 H), 1,55-1,45 (m, 1 H).

#### Ejemplo 127

##### 1-[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]-5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



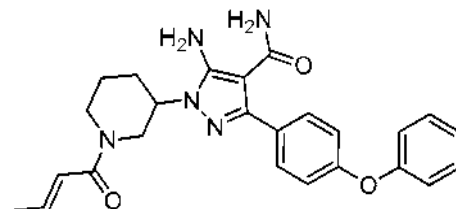
Etapa 1: preparación de amida del ácido (R)-5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico. Se separó quiralmente la amida del ácido rac-5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico por cromatografía de fluidos supercríticos (Chiralpak IC, col. de 30 x 250 mm, 50/50, CO<sub>2</sub>/trietilamina al 1 % en etanol, 100 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título.

Etapa 2: preparación de 1-[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]-5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida. A una solución de amida del ácido (R)-5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico (377 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,00 ml) se le añadieron hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)tris(dimetilamino)fosfonio (486 mg, 1,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (323 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de ácido acrílico (79,3 mg, 1,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se durante unos pocos minutos. La reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min, después de lo cual se añadió y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo / metanol al 10 %) para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  432,3. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,55 - 7,47 (m, 4 H), 7,27 (m, 1 H), 7,2 - 7,0

(m, 4 H), 6,91 - 6,77 (m, 1 H), 6,41 (s a, 2 H), 6,19 - 6,04 (m, 1 H), 5,77 - 5,61 (m, 1 H), 4,53 - 4,03 (m, 3 H), 3,53 - 3,43 (m, 1 H), 3,13 - 2,97 (m, 1 H), 2,85 - 2,65 (m, 1 H), 2,08 - 1,92 (m, 1 H), 1,90-1,78 (m, 1 H), 1,55-1,45 (m, 1 H).

### Ejemplo 128

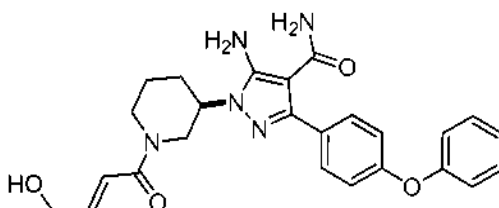
#### 5-amino-1-{1-[(2E)-but-2-enoil]piperidin-3-il}-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Una mezcla de la amida del ácido rac-5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico (preparada como se describe en el **Ejemplo 1**) (200 mg, 0,53 mmol), ácido crotonico (50 mg, 0,58 mmol), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (221 mg, 0,58 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,37 ml, 2,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La suspensión se repartió entre agua y acetato de etilo y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 446. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,48 (d, *J* = 8,79 Hz, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 7,06 (t, *J* = 8,42 Hz, 4 H), 6,59 - 6,77 (m, 1 H), 6,50 - 6,58 (m, 1 H), 6,34 - 6,47 (m, 2 H), 4,27 - 4,52 (m, 1 H), 4,02 - 4,24 (m, 2 H), 3,40 - 3,52 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 2,60 - 2,73 (m, 1 H), 1,89 - 2,02 (m, 2 H), 1,82 (d, *J* = 9,52 Hz, 4 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H).

### Ejemplo 129

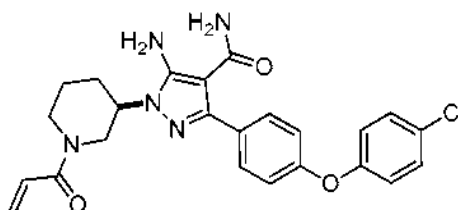
#### 5-amino-1-{(3R)-1-[(2E)-4-hidroxi-but-2-enoil]piperidin-3-il}-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Una mezcla de la amida del ácido (R)-5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-carboxílico (preparado como se describe en el **Ejemplo 2**, Etapa 1) (500 mg, 1,3 mmol), ácido (E)-4-hidroxi-but-2-enoico (149 mg, 1,5 mmol), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (554 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (335 mg, 3,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución 1 N de ácido clorhídrico y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (metanol/acetato de etilo) para proporcionar 234 mg del compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 462. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,44 - 7,40 (m, 2 H), 7,19 - 7,15 (m, 1 H), 7,09 - 7,05 (m, 4 H), 6,80 - 6,55 (m, 2 H), 6,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 5,07 - 4,95 (m, 2 H), 4,55 - 4,47 (m, 1 H), 4,44 - 4,27 (m, 1 H), 4,02 - 4,24 (m, 2 H), 3,40 - 3,52 (m, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,60 - 2,73 (m, 1 H), 2,00 - 1,80 (m, 4 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H).

### Ejemplo 130

#### 1-[(3R)-1-acriolilpiperidin-3-il]-5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida



Etapa 1: preparación de 4-(4-clorofenoxi)benzoato de metilo. Ácido (4-clorofenil)borónico (25,4 g, 162,82 mmol), polvo de tamices moleculares de 4 Å (16 g), 4-dimetilaminopiridina (39,5 g, 325,65 mmol) y acetato de cobre (II) anhidro (39,0 g, 217,11 mmol) se añadieron a una solución de 4-hidroxi-benzoato de metilo (16,5 g, 108,55 mmol) en diclorometano seco (1000 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 48 h. Después,

la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc al 8 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (14 g, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (M+H)  $m/z$  263. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,02 (d, 2 H), 7,35 (d, 2 H), 7,02 (d, 2 H), 6,97 (d, 2 H), 3,88 (s, 3 H).

5 Etapa 2: preparación de ácido 4-(4-clorofenoxi)benzoico. A una suspensión de 4-(4-clorofenoxi)benzoato de metilo (14,0 g, 53,43 mmol) en metanol-agua (5:1,360 ml), se le añadió NaOH (10,68 g, 267,11 mmol) a 0 °C, después, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitaron a 60 °C durante 3 h. El metanol se retiró por destilación, se añadió agua (500 ml) al residuo y se lavó con éter dietílico (3x100 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 2 N y después se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (10,5 g, rendimiento del 79%) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (M+H)  $m/z$  247. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  12,83 (s a, 1 H), 7,95 (d, 2 H), 7,51 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,07 (d, 2 H).

10 Etapa 3: preparación de cloruro de 4-(4-clorofenoxi)benzoílo. Se calentó a reflujo ácido 4-(4-clorofenoxi)benzoico (10,5 g, 42,33 mmol) en cloruro de tionilo (110 ml) durante 4 h. Los volátiles se evaporaron y el compuesto del título en bruto se llevó a la siguiente etapa.

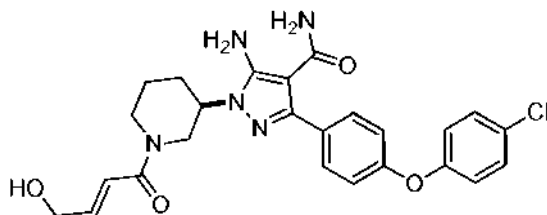
15 Etapa 4: preparación de 2-((4-(4-clorofenoxi)fenil)(metoxi)metileno)-malononitrilo. Se añadió gota a gota una solución de malononitrilo (3,54 g, 53,66 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a una suspensión en agitación de hidruro sódico (3,96 g, al 60 % en aceite mineral, 158,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 min, se añadió gota a gota cloruro de 4-(4-clorofenoxi)benzoílo (11,0 g, 41,35 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (28 ml, 288,89 mmol), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre acetato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc al 5-8 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (6,0 g, rendimiento del 47 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7,73 (d, 2 H), 7,52 (d, 2 H), 7,2 (d, 2 H), 7,18 (d, 2 H), 3,92 (s, 3 H).

20 Etapa 5: preparación de 3-(5-amino-3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. Se añadió trietilamina (8,6 ml 19,35 mmol) a una mezcla agitada de 2-((4-(4-clorofenoxi)fenil)(metoxi)metileno)malononitrilo (6,0 g, 19,35 mmol) y clorhidrato del éster bencilico del ácido 3-hidrazin-piperidin-1-carboxílico (**Ejemplo 1**, Etapa 8) (5,5 g, 57,89 mmol) en etanol (60 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h el sólido precipitado se retiró por filtración. El sólido se lavó con etanol y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (7,2 g, rendimiento del 70 %). EM (M+H)  $m/z$  526. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8,0 (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,37 (m, 5 H), 7,12 (d, 2 H), 7,08 (d, 2 H), 6,77 (s, 2 H), 5,06 (s a, 2 H), 4,23 (m, 1 H), 4,0 (m, 2 H), 2,97 (m, 2 H), 1,87 (m, 3 H), 1,50 (m, 1 H).

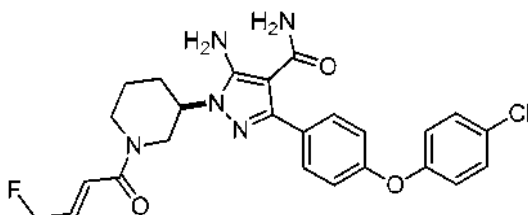
25 Etapa 6: preparación de 5-amino-3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Una solución ac. 2,5 M fría de NaOH (70 ml) se añadió a una solución de 3-(5-amino-3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (7,2 g, 13,66 mmol) en etanol (70 ml) en un tubo cerrado herméticamente de 250 ml y la mezcla resultante se calentó con agitación a 140 °C durante 48 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,6 g). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8,21 (s, 1 H), 7,49 (m, 4 H), 7,45 (d, 2 H), 7,10 (m, 4 H), 6,36 (s, 2 H), 4,20 (m, 1 H), 3,11 (m, 1 H), 2,97 (m, 2 H), 2,50 (m, 1 H), 1,93 (m, 2 H), 1,76 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H).

30 Etapa 7: preparación de (R)-5-amino-3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se separó quiralmente rac-5-amino-3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida por cromatografía de fluidos supercríticos (Chiralpak OJ-H, col. de 30 x 250 mm, 50/50,  $\text{CO}_2$ /trietilamina al 1% en etanol, 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título.

35 Etapa 8: preparación de 1-[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]-5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida. Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,72 ml, 4,1 mmol) y ácido acrílico (131 mg, 1,8 mmol) a una mezcla de (R)-5-amino-3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (675 mg, 1,6 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)-fosfonio (740 mg, 1,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y después se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 250 mg del compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  466. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,51 (d,  $J = 5,77$  Hz, 2 H), 7,48 - 7,40 (m, 2 H), 7,15 - 7,04 (m, 4 H), 6,93 - 6,74 (m, 1 H), 6,41 (s a, 2 H), 6,19 - 6,01 (m, 1 H), 5,74 - 5,55 (m, 1 H), 4,59 - 4,01 (m, 3 H), 3,54 - 3,39 (m, 0,5 H), 3,12 - 2,97 (m, 1 H), 2,76 - 2,71 (m, 0,5 H), 2,05 - 1,90 (m, 2 H), 1,89 - 1,77 (m, 1 H), 1,56 - 1,37 (m, 1 H).

**Ejemplo 131****5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-((3R)-1-[(2E)-4-hidroxi-2-enoil]piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

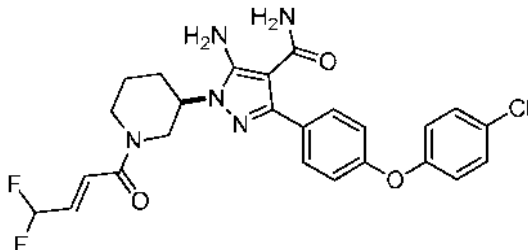
5 A una solución de 5-amino-3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 13**, Etapa 6) (844 mg, 2,05 mmol), ácido (E)-4-hidroxi-2-enoico (251 mg, 2,46 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,07 g, 2,66 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió trietilamina (0,71 ml, 5,12 mmol). Después de 2,5 h la reacción se diluyó en acetato de etilo (100 ml), se lavó tres veces con HCl 1 N (15 ml) y tres veces con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % (15 ml). Después de secarse sobre MgSO<sub>4</sub>, la filtración y la retirada de los volátiles, el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa. El sólido resultante se separó quiralmente por HPLC preparativa (3,0 x 25,0 cm ChiralPak OD-H, 45/55, CO<sub>2</sub>/isopropanol con isopropil amina al 1% en un caudal de 70 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H) m/z 496. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,52 (m, 2 H), 7,46 (m, 2 H), 7,10 (m, 4 H), 6,74 (m, 1 H), 6,60 (m, 1 H), 6,41 (m, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 4,12 (m, 4 H), 3,06 (m, 1 H).

**Ejemplo 132****15 5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-((3R)-1-[(2E)-4-fluorobut-2-enoil]piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

20 Etapa 1: preparación de 4-fluorobut-2-enoato de (E)-etilo. A la suspensión de AgF (19,71 g, 155,40 mmol) en MeCN (70 ml) se le añadió una solución de 4-bromobut-2-enoato de (E)-etilo (10 g, 51,80 mmol) en MeCN (50 ml) en atmósfera de nitrógeno en la oscuridad. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida y a temperatura inferior para proporcionar el compuesto del título (6,83 g, 100 %) en forma de un líquido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,21 (c, 2H, J = 4,1 Hz), 5,04 (d, 2H, J = 46,1 Hz), 6,10 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 6,90-7,00 (m, 1 H).

25 Etapa 2: preparación de ácido (E)-4-fluorobut-2-enoico. A la solución en agitación de 4-fluorobut-2-enoato de (E)-etilo (4,4 g, 33,33 mmol) en tetrahydrofurano (30 ml), se le añadió una solución de LiOH·H<sub>2</sub>O (4,2 g, 99,99 mmol) en agua (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (2 N, ac., 10 ml) y se extrajo con MeOH al 10 %-diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5,13 (d, J = 46,3 Hz, 2 H), 5,96 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 6,82-6,94 (m, 1 H), 12,54 (s a, 1 H).

30 Etapa 3: preparación de 5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-((3R)-1-[(2E)-4-fluorobut-2-enoil]piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. A una solución de (R)-5-amino-3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 13**, etapa 7) (150 mg, 0,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,00 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)tris(dimetilamino)fosfonio (177 mg, 0,40 mmol), N,N-diisopropiletamina (0,16 ml, 0,91 mmol) y ácido (E)-4-fluorobut-2-enoico (41,69 mg, 0,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C y se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml). La mezcla resultante se extrajo usando acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 10 %/acetato de etilo) seguido de trituración con diclorometano: hexano (1:5, 12 ml) para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) m/z 498. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,50 (a, s, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,15-7,05 (d, 4 H), 6,8-6,70 (m, 2 H), 6,40 (d, 2 H), 5,15 (d, 1 H), 5,02 (d, 1 H), 4,55-3,95 (m, 3 H), 3,49 (t, 0,5 H), 3,12 (c, 1 H), 2,76 (t, 0,5 H), 1,99 (s a, 2 H), 1,80-1,90 (m, 1 H), 1,47 (s a, 1 H).

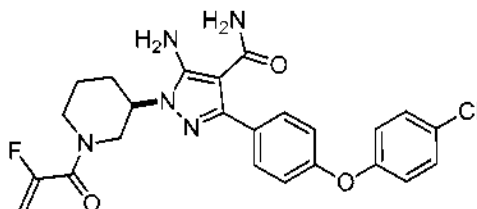
**Ejemplo 133****5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-difluorobut-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida**

5 Etapa 1: preparación de 4,4-difluoro-3-hidroxiobutanoato de etilo. A una solución en agitación de 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (10 g, 60,19 mmol) en tolueno (300 ml) se le añadió en porciones borohidruro sódico (2,4 g, 63,2 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua seguido de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (9 g, 89 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5,89 (dt, J = 3,6 Hz, 55,7 Hz, 1 H), 5,81 (s a, 1 H), 4,11-4,02 (m, 3 H), 2,57 (dd, J = 3,9 Hz, 16 Hz, 1 H), 2,39 (dd, J = 9 Hz, 15,6 Hz, 1 H), 1,19 (t, J = 7 Hz, 3 H).

10 Etapa 2: preparación de 4,4-difluorobut-2-enoato de (E)-etilo. Se añadió pentóxido de fósforo (1,68 g, 11,89 mmol) a 4,4-difluoro-3-hidroxiobutanoato de etilo (4 g, 23,78 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h y después se destiló (a 120 °C a 0,05 mm-Hg de presión) para proporcionar el compuesto del título (1,4 g, 39 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,84-6,37 (m, 3 H), 4,19 (c, 2 H), 1,24 (t, 3 H).

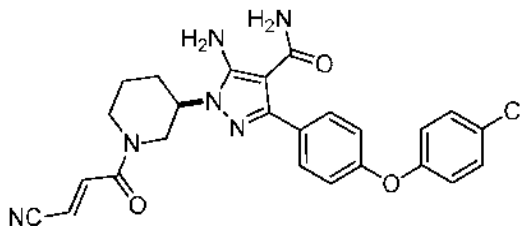
15 Etapa 3: Prep. de ácido (E)-4,4-difluorobut-2-enoico. Una solución de 4,4-difluorobut-2-enoato de (E)-etilo (1,3 g, 8,66 mmol) en una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico (13 ml) se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo y el extracto orgánico se descargó. La fracción acuosa se acidificó con una solución 1 N de HCl a pH ~4 y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (650 mg, 62 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,82 (s a, 1H), 6,76-6,67 (m, 1 H), 6,56 (dd, 1 H, J = 4,96 Hz, 54,7 Hz), 6,37-6,33 (m, 1 H). EM (M-H) *m/z* 121.

20 Etapa 4: Prep. de 5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-difluorobut-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida. Una solución de (R)-5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 13**, etapa 7) (150 mg, 0,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,00 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)tris(dimetilamino)fosfonio (177 mg, 0,40 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,91 mmol) y ácido (E)-4,4-difluorobut-2-enoico (41,69 mg, 0,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C y se detuvo con agua enfriada con hielo (10 ml). La mezcla resultante se extrajo usando acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 10 %/acetato de etilo) seguido de trituración con diclorometano: hexano (1:5, 12 ml) para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 516. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,55-7,45 (m, 4 H), 7,25-7,05 (m, 5 H), 6,7-6,35 (m, 4 H), 4,5-3,95 (m, 3 H), 3,53 (t, 0,5 H), 3,15 (c, 1 H), 2,82 (t, 0,5 H), 1,98 (a, s, 2 H), 1,95-1,80 (m, 1 H), 1,47 (s a, 1 H).

**Ejemplo 134****5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-(2-fluoroacrilil) piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida**

40 Una solución de (R)-5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 13**, etapa 7) (79,1 mg, 0,192 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,00 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)tris(dimetilamino)fosfonio (106 mg, 0,24 mmol), N,N-diisopropiletilamina (65,3 mg, 0,48 mmol) y ácido 2-fluoroacrilico (21,69 mg, 0,24 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C y después, se inactivó vertiéndola sobre agua enfriada con hielo. El sólido se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 484,1.

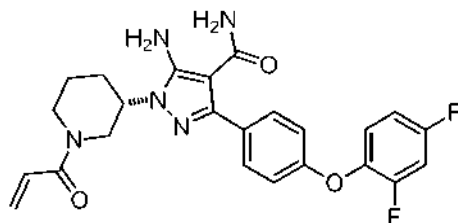
45

**Ejemplo 135****5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2E)-3-ciano-prop-2-enil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida**

Etapa 1: preparación de 3-cianoacrilato de (E)-etilo. A una solución en agitación de 3-cianoacrilato de (Z)-etilo (2 g, 16 mmol) en acetonitrilo (16 ml) se le añadió trifetil fosfina (4,2 g, 16 mmol) y se calentó a reflujo durante 5 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (370 mg, 19 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,69 (d, 1 H), 6,48 (d, 1 H), 4,28 (c, 2 H), 1,32 (t, 3 H). CGEM: Tr = 6,71 min; m/z 125

Etapa 2: preparación de ácido (E)-3-cianoacrílico. Una solución de 3-cianoacrilato de (E)-etilo (1,3 g, 10,38 mmol) en ácido clorhídrico (6 N, ac., 20 ml) se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (900 mg, 89 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (s a, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 6,57 (d, 1 H). EM (M+H) m/z 98.

Etapa 3: preparación de 5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2E)-3-ciano-prop-2-enil]piperidin-3-il]-1 H-pirazol-4-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga a 1-[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]-5-amino-3-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 13**) empleando ácido (E)-3-cianoacrílico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,50 (m, 1 H), 1,85-2,07 (m, 3 H), 2,91 (t, 0,5 H), 3,14 (t, 1 H), 3,55 (dd, 0,5 H), 4,07-4,45 (m, 3 H), 6,38-6,42 (m, 2 H), 6,52 (dd, 1 H), 7,08-7,12 (m, 4 H), 7,44-7,52 (m, 4 H), 7,83 (dd, 1 H). EM (M+H) m/z 491.

**Ejemplo 136****1-[(3S)-1-acriloilpiperidin-3-il]-5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

Etapa 1: preparación de 4-(2,4-difluorofenoxi)benzoato de metilo. Se añadieron polvo de tamices moleculares de 4 Å (17 g), ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (17,34 g, 133,33 mmol), 4-dimetilaminopiridina (27,13 g, 222,22 mmol) y acetato de cobre (II) anhídrido (30,3 g, 166,7 mmol) a una solución de 2,4-difluorofenol (20,0 g, 111,11 mmol) en diclorometano seco (800 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 48 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (100-200 malla), eluyendo con EtOAc al 8 % en éter de petróleo para dar compd-2X10 (15 g, 51,2 %) en forma de un sólido. EM (M+H) m/z 265. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,97 (d, 2 H), 7,56 (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,20 (t, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 3,83 (s, 3 H).

Etapa 2: preparación de ácido 4-(2,4-difluorofenoxi)benzoico. A una suspensión de 4-(2,4-difluorofenoxi)benzoato de metilo (15,0 g, 56,82 mmol) en metanol (525 ml) se le añadieron agua (63 ml) y microgránulos de NaOH (12,22 g, 284,11 mmol) a 0 °C, después, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. El metanol se retiró por destilación y se añadió agua. El residuo se acidificó con HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (12,0 g, 91,5 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (M+H) m/z 249. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 12,85 (s a, 1 H), 7,92 (d, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,20 (t, 1 H), 7,00 (d, 2 H).

Etapa 3: preparación de cloruro de 4-(2,4-difluorofenoxi)benzoílo. Se calentó a reflujo ácido 4-(2,4-difluorofenoxi)benzoico (3,0 g, 30 mmol) en cloruro de tionilo (80 ml) durante una noche. Los volátiles se evaporaron para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: preparación de 2-((4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)(metoxi)metileno)-malononitrilo. Se añadió gota a gota una solución de malononitrilo (1,0 g, 15,52 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a una suspensión en agitación de NaH (574 mg, 23,9 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de agitar durante 30 min, se añadió gota a gota cloruro de 4-(2,4-difluorofenoxi)benzoílo (3,2 g, 11,94 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La



mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó (~3 h). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (7,7 ml, 83,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (100-200 malla) eluyendo con EtOAc al 12 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,8 g) en forma de un líquido. EM (M+H)  $m/z$  297. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7,71 (d, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 7,20 (t, 1 H), 7,16 (d, 2 H), 3,93 (s, 3 H).

Etapa 5: preparación de 3-(5-amino-4-ciano-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. Se añadió trietilamina (2,2 ml 14,4 mmol) a una mezcla en agitación de 2-((4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)(metoxi)metileno)malononitrilo (1,5 g, 4,8 mmol) y clorhidrato del éster bencílico del ácido 3-hidrazin-piperidin-1-carboxílico (**Ejemplo 1**, Etapa 8) (1,4 g, 4,8 mmol) en etanol (30 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h el precipitado se filtró. El sólido resultante se lavó con etanol y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 40%). EM (M+H)  $m/z$  530. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7,78 (d, 2 H), 7,50 (m, 1 H), 7,33 (m, 6 H), 7,18 (m, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 6,78 (s, 2 H), 5,06 (s a, 2 H), 4,26 (m, 1 H), 3,99 (m, 2 H), 3,30 (m, 1 H), 2,97 (t, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 1,90 (m, 3 H), 1,48 (m, 1 H).

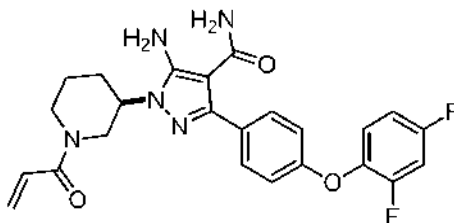
Etapa 6: preparación de 5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Una solución ac. 2,5 M fría de NaOH (20 ml) a una mezcla de 3-(5-amino-4-ciano-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,8 g, 3,39 mmol) en etanol (20 ml) se cargó en un tubo cerrado herméticamente de 100 ml. La mezcla se calentó con agitación a 140 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,4 g). EM (M+H)  $m/z$  414. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7,45 (d, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,01 (d, 2 H), 6,30 (s, 2 H), 5,17 (t, 1 H), 4,07 (m, 1 H), 3,0 (d, 1 H), 2,7-2,90 (m, 3 H), 1,90 (m, 2 H), 1,70 (m, 1 H), 1,48 (m, 1 H).

Etapa 7: preparación de (S)-5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se separó quiralmemente rac-5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida por cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak OJ-H, 4,6 x 250 mm, 15/85,  $\text{CO}_2$ /etanol con isopropilamina al 0,2 %, caudal 2,5 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título.

Etapa 8: preparación de 1-[(3S)-1-acriloilpiperidin-3-il]-5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida. Se añadieron trietilamina (1,69 ml, 12,1 mmol) y N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanaminio (2,02 g (5,3 mmol) a una solución de (S)-5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (2,0 g, 4,8 mmol) y ácido acrílico (0,38 g, 5,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución 1 N de ácido clorhídrico y salmuera y después se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H)  $m/z$  468. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,42 - 7,59 (m, 3 H), 7,30 - 7,41 (m, 1 H), 7,11 - 7,21 (m, 1 H), 7,02 (d,  $J = 8,20$  Hz, 2 H), 6,74 - 6,92 (m, 1 H), 6,40 (s a, 2 H), 6,10 (t,  $J = 18,70$  Hz, 1 H), 5,67 (dd,  $J = 25,37, 10,54$  Hz, 1 H), 4,01 - 4,55 (m, 2 H), 3,39 - 3,52 (m, 1 H), 2,96-3,11 (m, 1 H), 2,73 (t,  $J = 11,51$  Hz, 1 H), 1,78 - 2,07 (m, 3 H), 1,47 (s a, 1 H)

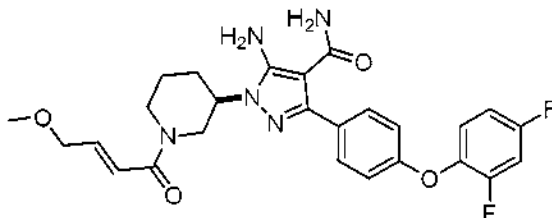
### Ejemplo 137

#### 1-[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]-5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida

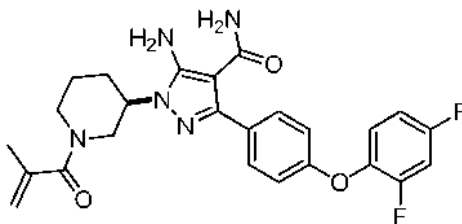


Etapa 1: preparación de (R)-5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se separó quiralmemente rac-5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 25**, Etapa 6) por cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak OJ-H, 4,6 x 250 mm, 15/85,  $\text{CO}_2$ /etanol con isopropilamina al 0,2 %, caudal 2,5 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título.

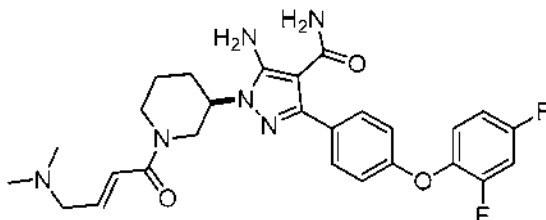
Etapa 2: preparación de 1-[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]-5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga a 1-[(3S)-1-acriloilpiperidin-3-il]-5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 25**, Etapa 8). EM (M+H)  $m/z$  468. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,42 - 7,59 (m, 3 H), 7,30 - 7,41 (m, 1 H), 7,11 - 7,21 (m, 1 H), 7,02 (d,  $J = 8,20$  Hz, 2 H), 6,74 - 6,92 (m, 1 H), 6,40 (s a, 2 H), 6,10 (t,  $J = 18,70$  Hz, 1 H), 5,67 (dd,  $J = 25,37, 10,54$  Hz, 1 H), 4,01 - 4,55 (m, 2 H), 3,39-3,52 (m, 1 H), 2,96 - 3,11 (m, 1 H), 2,73 (t,  $J = 11,51$  Hz, 1 H), 1,78 - 2,07 (m, 3 H), 1,47 (s a, 1 H)

**Ejemplo 138****5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2E)-4-metoxibut-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida**

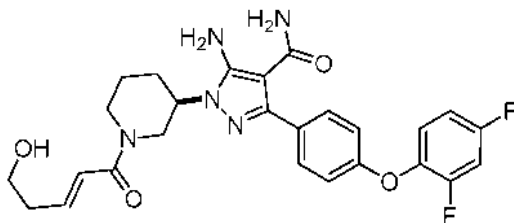
5 A una solución de (R)-5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 26**, Etapa 1) (50 mg, 0,12 mmol), ácido (E)-4-metoxibut-2-enoico (15 mg, 0,13 mmol, preparado de acuerdo con J. Org. Chem. 1981,46, 940-948) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (53 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadió trietilamina (25 mg, 0,24 mmol). Después de 3 h, la reacción se diluyó en acetato de etilo (10 ml), se lavó tres veces con ácido clorhídrico acuoso 1 N (2 ml) y tres veces con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % (2 ml). Después de secarse sobre sulfato de magnesio, la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 512. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,49 (m, 3 H), 7,36 (m, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 7,03 (m, 2 H), 6,65 (m, 2 H), 4,40 (m, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 4,04 (m, 3 H), 3,28 (m, 3 H), 3,06 (m, 1 H), 1,92 (m, 3 H), 1,47 (m, 1 H).

**Ejemplo 139****5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-(2-metilacriloil)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida**

20 A una solución de (R)-5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 26**, Etapa 1) (69 mg, 0,17 mmol), ácido metacrílico (15 mg, 0,17 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (67 mg, 0,17 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml). Después de 18 h, la mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 482. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,54 - 7,46 (m, 3 H), 7,35 (td, *J* = 9,1, 5,6 Hz, 1 H), 7,16 (t, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,4 (s a, 2 H), 5,17 (s a, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 4,40 (m, 1 H), 4,23 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 3,3 (m, 1 H), 3,10 (m, 1 H), 2,05 - 1,80 (m, 6 H), 1,49 (m, 1 H).

**Ejemplo 140****5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida**

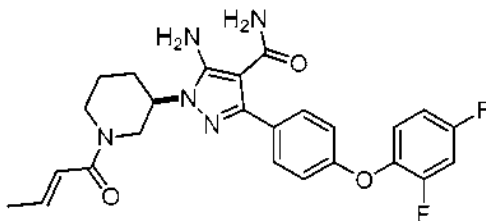
30 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-(2-metilacriloil)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (**ejemplo**) empleando ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico. EM (M+H) *m/z* 526. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 7,47 - 7,53 (m, 2 H), 7,24 (td, *J* = 9,1, 5,4 Hz, 1 H), 7,16 (ddd, *J* = 11,0, 8,4 3,0 Hz, 1 H), 6,97 - 7,07 (m, 3 H), 6,55 - 6,83 (m, 2 H), 4,63 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,34 (d, *J* = 13,0 Hz, 1 H), 4,09 - 4,27 (m, 4 H), 3,65 (dd, *J* = 13,1, 10,0 Hz, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,24 (s, 2 H), 1,93 - 2,18 (m, 3 H), 1,56 - 1,70 (m, 1 H).

**Ejemplo 141****5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-((3R)-1-[(2E)-5-hidroxipent-2-enoil]piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

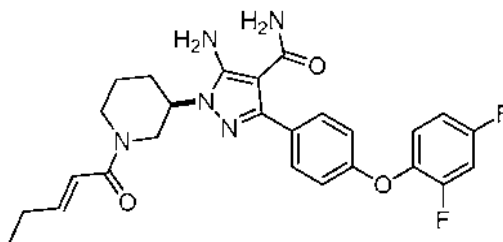
5 Etapa 1: Preparación de 5-hidroxipent-2-enoato de (E)-etilo. A una solución de propano-1,3-diol (9,0 g, 118,42 mmol) en diclorometano (1,2 l), se añadió 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (99,03 g, 284,21 mmol) y dióxido de manganeso (206,5 g, 2368,42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de completarse la reacción (controlada por TLC) la mezcla se filtró a través de un lecho corto de cama de celite y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 13 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (12 g, 70,5) en forma de un líquido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,97-6,87 (m, 1 H), 5,90 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 4,16 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,75 (m, 2 H) 2,45 (c, J = 6,2 Hz, 2 H), 1,89 (s a, 1 H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

10 Etapa 2: Preparación de ácido (E)-etil 5-hidroxipent-2-enoico. A una solución de 5-hidroxipent-2-enoato de (E)-etilo (1,5 g, 10,41 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml), se le añadió una solución de hidrato de hidróxido de litio (1,31 g, 31,24 mmol) en agua (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). La porción orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,6 g, 50 %) en forma de un líquido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,1 (s a, 1 H), 6,97-6,87 (m, 1 H), 5,79 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 3,50 (t, J = 6,2 Hz, 2 H) 2,31 (c, J = 6,2 Hz, 2 H).

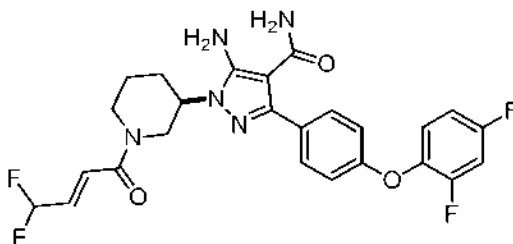
15 Etapa 3: Preparación de 5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-((3R)-1-[(2E)-5-hidroxipent-2-enoil]piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se enfrió una solución de (R)-5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 26**, Etapa 1) (100 mg, 0,24 mmol) en N,N-dimetil-formamida (0,5 ml) a 0 °C. Se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (118 mg, 0,27 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,61 mmol) seguido de ácido (E)-5-hidroxipent-2-enoico (30,89 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1 % en EtOAc) seguido de trituración con (1:5 diclorometano:Hexano, 12 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. EM (M+H) *m/z* 512. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 7,55-7,45 (m, 3 H), 7,40-7,30 (m, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,01 (d, 2 H), 6,75-6,60 (m, 1 H), 6,60-6,50 (m, 1 H), 6,39 (s a, 2 H), 4,70-4,00 (m, 5 H), 3,49 (s a, 2 H), 3,10-2,95 (m, 1 H), 2,32 (s a, 2 H), 2,01 (s a, 2 H), 1,90-1,75 (m, 1 H), 1,45 (s a, 1 H).

**Ejemplo 142****5-amino-1-((3R)-1-[(2E)-but-2-enoil]piperidin-3-il)-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

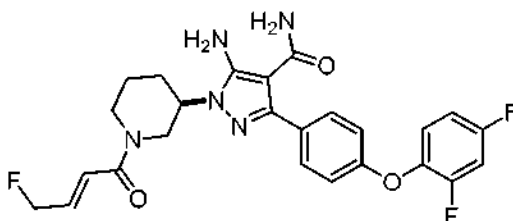
40 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-((3R)-1-[(2E)-5-hidroxipent-2-enoil]piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**ejemplo**) empleando ácido (E)-but-2-enoico. EM (M+H) *m/z* 482. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,55-7,45 (m, 3 H), 7,40-7,30 (m, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,02 (d, 2 H), 6,75-6,60 (m, 1 H), 6,60-6,50 (m, 1 H), 6,39 (s a, 2 H), 4,50-4,00 (m, 3 H), 3,55-3,35 (m, 1 H), 3,10-2,90 (m, 1 H), 1,97 (s a, 2 H), 1,82 (s a, 4 H), 1,45 (s a, 1 H).

**Ejemplo 143****5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2E)-pent-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida**

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2E)-5-hidroxipent-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (**ejemplo**) empleando ácido (E)-pent-2-enoico. EM (M+H) *m/z* 496. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,55-7,45 (m, 3 H), 7,40-7,30 (m, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,02 (d, 2 H), 6,75-6,60 (m, 1 H), 6,60-6,50 (m, 1 H), 6,39 (s a, 2 H), 4,50-4,05 (m, 3 H), 3,55-3,40 (m, 0,5 H), 3,10-2,95 (m, 1 H), 2,80-2,65 (m, 0,5 H), 2,55-2,10 (m, 2 H), 1,97 (s a, 2 H), 1,90-1,80 (m, 1 H), 1,45 (s a, 1 H), 0,99 (s a, 3 H).

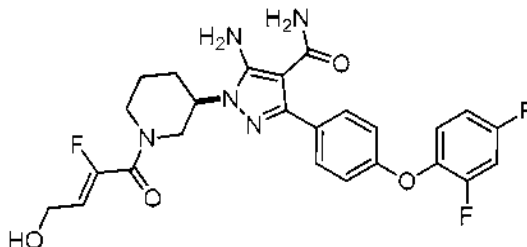
**Ejemplo 144****10 5-amino-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-difluorobut-2-enoil]piperidin-3-il]-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2E)-5-hidroxipent-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (**ejemplo**) empleando ácido (E)-4,4-difluorobut-2-enoico (preparado como se describe en el **Ejemplo 133**, etapa 3). EM (M+H) *m/z* 518. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,55-7,45 (m, 3 H), 7,40-7,30 (m, 1 H), 7,23-7,11 (m, 2 H), 7,02 (d, 2 H), 6,70-6,35 (m, 4 H), 4,50-3,95 (m, 3 H), 3,53 (t, 0,5 H), 3,12 (c, 1 H), 2,81 (t, 0,5 H), 1,98 (s a, 2 H), 1,95-1,80 (m, 1 H), 1,48 (s a, 1 H).

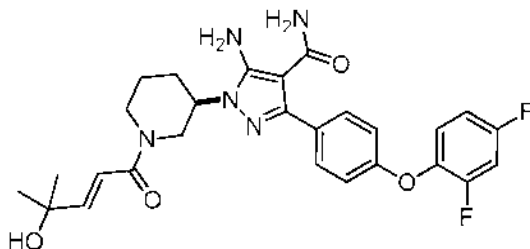
**Ejemplo 145****20 5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2E)-4-fluorobut-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida**

25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2E)-5-hidroxipent-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (**ejemplo**) empleando ácido (E)-4-fluorobut-2-enoico (Ejemplo, etapa 2). EM (M+H) *m/z* 500. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,55-7,45 (m, 3 H), 7,40-7,30 (m, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,02 (d, 2 H), 6,80-6,70 (m, 2 H), 6,39 (d, 2 H), 5,15 (d, 1 H), 5,02 (d, 1 H), 4,60-4,00 (m, 3 H), 3,48 (t, 0,5 H), 3,07 (c, 1 H), 2,76 (t, 0,5 H), 1,98 (s a, 2 H), 1,80-1,90 (m, 1 H), 1,47 (s a, 1 H).

## Ejemplo 146

**5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2Z)-2-fluoro-4-hidroxi-but-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida**

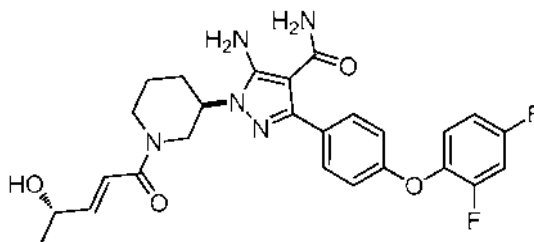
- 5 Etapa 1: preparación de 2-fluorobut-2-enoato de (Z)-etilo. A una suspensión en agitación de hidruro sódico (en aceite mineral al 50 %, 11,3 g, 235,6 mmol) en tetrahidrofurano (125 ml) se le añadieron oxalato de dietilo (35,4 ml, 259,2 mmol) y 2-fluoroacetato de etilo (5 g, 47,1 mmol). Cuando la reacción se inició (se observó que la mezcla de reacción estaba a reflujo), se añadió lentamente el resto de 2-fluoroacetato de etilo (20 g, 188,5 mmol) (para mantener 40-45 °C) y la mezcla de reacción completa se calentó durante 3 h a 60 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se enfrió a 0 °C. Se añadió acetaldehído (13,6 ml, 240,35 mmol) y la mezcla resultante se llevó lentamente al punto de ebullición (80 °C) y se continuó durante un adicional de 1 h. Después de un periodo de refrigeración, se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico, agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título (21 g, 68 %) en forma de un líquido de color pardo. CGEM *m/z* 132. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,23-6,09 (m, 1 H), 4,35 (c, 2 H), 1,79 (dd, 3 H), 1,37 (t, 3 H).
- 10 Etapa 2: preparación de 4-bromo-2-fluorobut-2-enoato de (Z)-etilo. A una solución en agitación de 2-fluorobut-2-enoato de (Z)-etilo (2 g, 15,15 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añadieron N-bromosuccinimida (2,98 g, 16,66 mmol) y peróxido de benzoilo (2,5 mg). La mezcla se calentó a reflujo y continuó durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El material en bruto obtenido de esta manera se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 1 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,4 g, 13 %) en forma de un líquido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,41-6,30 (m, 1 H), 4,30 (c, 2 H), 4,05 (dd, 2 H), 1,34 (t, 3H).
- 15 Etapa 3: preparación de 4-acetoxi-2-fluorobut-2-enoato de (Z)-etilo. A una solución en agitación de 4-bromo-2-fluorobut-2-enoato de (Z)-etilo (2,5 g, 11,84 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se le añadió acetato sódico (1,94 g, 23,69 mmol) y la solución resultante se calentó a 70 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 2,5 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,75 g, 33 %) en forma de un líquido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,26-6,14 (m, 1 H), 4,79 (dd, 2 H), 4,29 (c, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 1,34 (t, 3 H).
- 20 Etapa 4: preparación de ácido (Z)-2-fluoro-4-hidroxi-but-2-enoico. A una solución de hidrato de hidróxido de litio (0,99 g, 23,68 mmol) en agua (12 ml) se le añadió una solución de 4-acetoxi-2-fluorobut-2-enoato de (Z)-etilo (1,5 g, 7,89 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,45 g, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,45 (a, s, 1 H), 6,18-6,06 (m, 1 H), 5,06 (s a, 1H), 4,15 (m, 2H).
- 25 Etapa 5: preparación de 5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2Z)-2-fluoro-4-hidroxi-but-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2E)-5-hidroxi-pent-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (**ejemplo**) empleando ácido (Z)-2-fluoro-4-hidroxi-but-2-enoico. EM (M+H) *m/z* 516. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 7,55-7,45 (m, 3 H), 7,40-7,34 (m, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,01 (d, 2 H), 6,40 (s a, 2 H), 5,66-5,50 (m, 1 H), 4,97 (t, 1 H), 4,27 (s a, 1 H), 4,10 (s a, 2 H), 4,00 (a, 1 H), 3,55 (a, 1 H), 3,00 (a, 1 H), 1,98 (s a, 2 H), 1,95-1,80 (m, 1 H), 1,52 (s a, 1 H).
- 30
- 35
- 40
- 45

**Ejemplo 147****5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-((3R)-1-[(2E)-4-hidroxi-4-metilpent-2-enoil]piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

5 Etapa 1: preparación de 1,1,1-tricloro-4-metilpent-3-en-2-ol. A una solución en agitación de 3-metilbut-2-enal (4 g, 47,55 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (80 ml) se le añadieron ácido tricloroacético (11,65 g, 71,32 mmol) y tricloroacetato sódico (13,22 g, 71,32 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 h de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (200 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). Los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con éter dietílico (3x50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron de nuevo con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 50 ml), salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,45-5,35 (m, 1 H), 4,11 (s a, 2 H), 1,73 (s, 3 H), 1,67 (s, 3 H).

15 Etapa 2: preparación de ácido (E)-4-hidroxi-4-metilpent-2-enoico. A una solución en agitación del compuesto 1,1,1-tricloro-4-metilpent-3-en-2-ol (7 g, 34,39 mmol) en dimetoxietano:agua (4:3, 140 ml) se le añadió NaOH en polvo (8,25 g, 206,38 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se calentó a 55 °C durante 12 h. La mezcla se dejó que alcanzara temperatura ambiente y el exceso de dimetoxietano se evaporó a presión reducida. La fase acuosa restante se acidificó a pH = 1 mediante la adición lenta de HCl acuoso 2 N y se extrajo con acetato de etilo (2x 200 ml). La evaporación del disolvente seguido de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 15 %-Hexano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12 (d, 1 H), 6,03 (d, 1 H), 1,38 (s, 6 H).

20 Etapa 3: preparación de 5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-((3R)-1-[(2E)-4-hidroxi-4-metilpent-2-enoil]piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-((3R)-1-[(2E)-5-hidroxipent-2-enoil]piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**ejemplo**) empleando ácido (E)-4-hidroxi-4-metilpent-2-enoico. EM (M+H) *m/z* 526. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,55-7,45 (m, 3 H), 7,40-7,30 (m, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,02 (d, 2 H), 6,80-6,65 (m, 1 H), 6,55-6,37 (m, 3 H), 4,83 (d, 1 H), 4,55-4,00 (m, 3 H), 3,42 (t, 0,5 H), 3,15-2,95 (m, 1 H), 2,75-2,65 (m, 0,5 H), 2,05-1,80 (m, 3 H), 1,47 (s a, 1 H), 1,20 (d, 6 H).

**Ejemplo 148****5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-((3R)-1-[(2E,4S)-4-hidroxipent-2-enoil]piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

35 Etapa 1: Preparación de ácido (E)-4-oxopent-2-enoico. A una mezcla de ácido 2-oxoacético (11,17 g, 121,45 mmol) y clorhidrato de morfolinio molido (15 g, 121,45 mmol) se agitó en acetona (120 ml) a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a reflujo durante otras 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío para retirar el exceso de acetona. El residuo en bruto obtenido de esta manera, se disolvió en agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con IPA al 10 % en diclorometano (5x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se filtró. La evaporación del disolvente proporcionó el título en forma de un sólido de color blanquecino. Este material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,06 (s a, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 2,33 (s, 3 H).

40 Etapa 2: Preparación de ácido (E)-4-hidroxipent-2-enoico. A una solución en agitación de ácido (E)-4-oxopent-2-enoico (7,6 g, 66,61 mmol) en hidrogenocarbonato potásico acuoso al 10 % (133 ml) se le añadió borohidruro potásico (4,02 g, 74,60 mmol) a 4-5 °C en porciones y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a

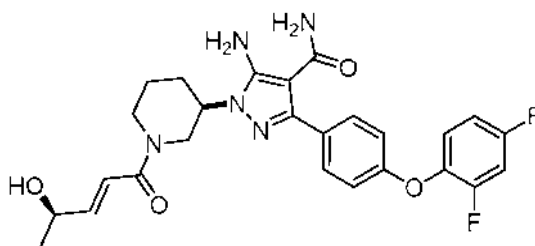
temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl acuoso 6 N a pH = 5-6. La fase acuosa se extrajo con IPA al 10% en diclorometano (8 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se filtró. La evaporación del disolvente, seguido de la purificación usando cromatografía en columna (metanol al 1,5 %-diclorometano) proporcionó el compuesto del título (5 g, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,20 (s a, 1 H), 6,80 (dd, 1 H), 5,84 (dd, 1 H), 5,04 (s a, 1 H), 4,25-4,35 (m, 1 H), 1,15 (d, 3 H).

Etapa 3: preparación de rac-5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2E,4S)-4-hidroxi-pent-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2E)-5-hidroxi-pent-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (**ejemplo**) empleando ácido (E)-4-hidroxi-pent-2-enoico. EM (M+H) *m/z* 512. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,55-7,45 (m, 3 H), 7,40-7,30 (m, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,02 (d, 2 H), 6,70-6,60 (m, 1 H), 6,60-6,50 (m, 1 H), 6,39 (s a, 2H), 4,96 (d, 1 H), 4,55-4,00 (m, 4 H), 3,43 (t, 0,5 H), 3,10-3,05 (m, 1 H), 2,75-2,60 (m, 0,5 H), 2,00-1,75 (m, 3 H), 1,47 (s a, 1 H), 1,15 (s a, 3 H).

Etapa 4: preparación de 5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2E,4S)-4-hidroxi-pent-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida. Se separó quiralmente rac-5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-[(3R)-1-[(E)-4-hidroxi-pent-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida por cromatografía de fluidos supercríticos (Chiralcel OD-H, 20 x 250 mm, 5 hexano, etanol, metanol, N N-diisopropiletilamina (70:20:10:0,1), 18 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 512. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,55-7,45 (m, 3 H), 7,40-7,30 (m, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,02 (d, 2 H), 6,70-6,60 (m, 1 H), 6,60-6,50 (m, 1 H), 6,39 (d, 2 H), 4,96 (d, 1 H), 4,55-4,00 (m, 4 H), 3,43 (t, 0,5 H), 3,10-3,05 (m, 1 H), 2,75-2,60 (m, 0,5 H), 2,00-1,75 (m, 3 H), 1,47 (s a, 1 H), 1,15 (s a, 3 H).

#### Ejemplo 149

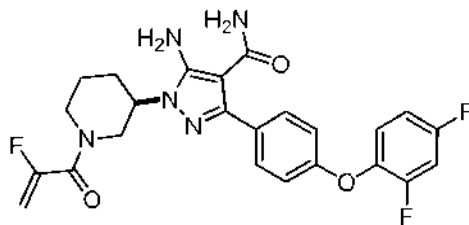
##### 5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-((R)-1-((R,E)-4-hidroxi-pent-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



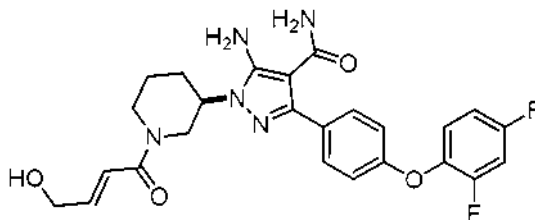
Se separó quiralmente rac-5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-((3R)-1-((E)-4-hidroxi-pent-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el Ejemplo, etapa 3) por cromatografía de fluidos supercríticos (Chiralcel OD-H, 20 x 250 mm, 5, hexano, etanol, metanol, N,N-diisopropiletilamina (70:20:10:0,1), 18 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en segundo lugar proporcionó el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 512. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,55-7,45 (m, 3 H), 7,40-7,30 (m, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,02 (d, 2 H), 6,70-6,60 (m, 1 H), 6,60-6,50 (m, 1 H), 6,39 (s a, 2 H), 4,96 (d, 1 H), 4,55-4,00 (m, 4 H), 3,43 (t, 0,5 H), 3,10-3,05 (m, 1 H), 2,75-2,60 (m, 0,5 H), 2,00-1,75 (m, 3 H), 1,47 (s a, 1 H), 1,15 (s a, 3 H).

#### Ejemplo 150

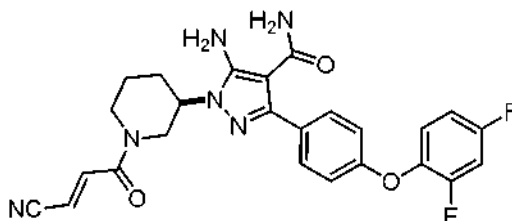
##### 5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-(2-fluoroacriloil)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida



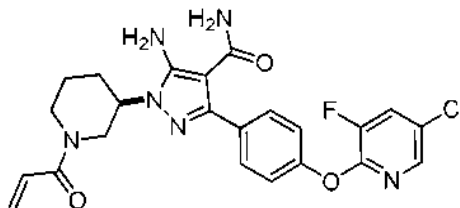
A una solución de (R)-5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 26**, etapa 1) (200 mg, 0,48 mmol) en N,N-dimetilformanida (3 ml) a 0 °C se le añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (235 mg, 0,53 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,21 mmol) y ácido 2-fluoroacrilico (43,6 mg, 0,48 mmol). Después de 30 min, la mezcla se vertió en agua/acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,57 (m, 1 H), 1,89 - 2,09 (m, 3 H), 2,97 (m, 0,5 H), 3,22 (m, 1 H), 3,61 (m, 0,5 H), 3,97 (m, 1 H), 4,13 - 4,42 (m, 2 H), 5,11 - 5,38 (m, 2 H), 6,45 (s a, 2 H), 7,00 - 7,09 (m, 2 H), 7,15 - 7,24 (m, 1 H), 7,42-7,38 (m, 1 H), 7,51 - 7,59 (m, 3 H). EM (M+H) *m/z* 486,1.

**Ejemplo 151****5-amino-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-[(3R)-1-[(2E)-4-hidroxi-2-enoil]-piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida**

5 A una solución de (R)-5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 26**, etapa 1) (100 mg, 0,24 mmol), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (112 mg, 0,29 mmol), ácido (E)-4-hidroxi-2-enoico (98 mg, 0,97 mmol) en 2 ml de N,N-dimetilformamida se le añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,73 mmol). La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua/acetato de etilo y las capas se separaron. El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,64 (d, J = 12,88 Hz, 1 H) 1,97 (dt, J = 13,64, 3,03 Hz, 1 H) 2,06 - 2,25 (m, 2 H) 2,76 - 2,95 (m, 0,5 H) 3,07 - 3,24 (m, 1 H) 3,52 - 3,71 (m, 0,5 H) 4,05 - 4,30 (m, 4 H) 4,37 - 4,72 (m, 1 H) 6,56 - 6,72 (m, 1 H) 6,75 - 6,93 (m, 1 H) 6,96 - 7,08 (m, 3 H) 7,10 - 7,32 (m, 2 H) 7,50 (d, J = 8,34 Hz, 2 H). EM (M+H) m/z 498,2.

**Ejemplo 152****5-amino-1-[(3R)-1-[(2E)-3-cianoprop-2-enoil]piperidin-3-il]-3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

20 Una solución de (R)-5-amino-3-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el **Ejemplo 26**, etapa 1) (0,19 g, 0,468 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se enfrió a -10 °C (sal enfriada con hielo). Se añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (228 mg, 0,515 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,17 mmol) seguido de ácido (E)-3-cianoacrilico (preparado como se describe en el Ejemplo, etapa 2) (50 mg, 0,515 mmol) y la mezcla se agitó a -10 °C durante un adicional de 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (MeOH al 5 %-diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (M+H) m/z 493,4. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,46 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,96 (m, 2 H), 2,86 (m, 0,5 H), 3,07-3,13 (m, 1 H), 3,48-3,53 (m, 0,5 H), 3,98-4,42 (m, 3 H), 6,37 (m, 2 H), 6,49 (dd, 1 H), 6,98-7,00 (m, 2 H), 7,12 (t, 1 H), 7,29-7,34 (m, 1 H), 7,42-7,48 (m, 3 H), 7,75-7,84 (m, 1 H).

**Ejemplo 153****1-[(3R)-1-acriolilpiperidin-3-il]-5-amino-3-[4-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida**

35 Etapa 1: preparación del ácido 4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)benzoico. A una solución en agitación de ácido 4-hidroxi-2-enoico (200 g, 1,45 mol) en N,N-dimetilformamida (3,25 l), se le añadió imidazol (595 g, 8,67 mol) seguido de la adición de cloruro de *terc*-butil dimetilsililo (327 g, 2,17 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1 l) seguido de



salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en hexanos para proporcionar el compuesto del título (170 g, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,96-7,98 (d, *J* = 8,68 Hz, 2 H), 6,86-6,88 (d, *J* = 8,68 Hz, 2 H), 0,98 (s, 9 H), 0,23 (s, 6 H).

5 Etapa 2: preparación de 2-((4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)(metoxi)metileno)malononitrilo. A una suspensión en agitación de hidruro sódico (60%, 22,8 g, 0,95 mol) en 600 ml de tetrahidrofurano, se le añadió malononitrilo (31,4 g, 0,47 mol, disuelto en 600 ml de tetrahidrofurano) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. A otro matraz de fondo redondo de 3 bocas se le cargó ácido 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)benzoico (120 g, 0,47 mol disuelto en 1200 ml de tetrahidrofurano) seguido de *N*-metilmorfolina (52,9 ml, 0,47 mol) y cloroformiato de isobutilo (61,94 ml, 0,47 mol, disuelto en 600 ml de tetrahidrofurano) a -30 °C. La suspensión resultante de color blanco se agitó a -30 °C durante 1 h. Esta suspensión de cloruro de ácido se añadió lentamente (a través de una cánula) a 0 °C a la suspensión en agitación de NaH. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió sulfato de dimetilo (135,9 ml, 1,4 mol) a la suspensión a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1 l) seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (76 g, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (M+H) *m/z* 315,6. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43 (d, *J* = 8,68 Hz, 2 H), 6,95 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 0,98 (s, 9 H), 0,24 (s, 6 H).

20 Etapa 3: preparación de 3-(5-amino-3-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución en agitación de 2-((4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)(metoxi)metileno)malononitrilo (76 g, 0,24 mol) en etanol (760 ml) se le añadió 3-hidrazinilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (**Ejemplo 1**, Etapa 8) (68,9 g, 0,24 mol) seguido de la adición de trietilamina (37 ml, 0,26 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 16 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml) seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (102 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (M+H) *m/z* 532. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (d, *J* = 8,48 Hz, 2 H), 7,31-7,38 (m, 5 H), 6,86 (d, *J* = 8,48 Hz, 2 H), 5,10-5,18 (m, 2 H), 4,44 (m, 1 H), 4,28 (m, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 2,83-2,90 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 2,25 (m, 1 H), 2,09-2,12 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 0,97 (s, 9 H), 0,20 (s, 6 H).

30 Etapa 4: preparación de 3-(5-acetamido-3-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución en agitación de 3-(5-amino-3-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (120 g, 0,19 mol) en diclorometano (1,2 l) se le añadió trietilamina (133 ml, 0,96 mol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de acetilo (78,5 ml, 1,9 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (500 ml). La capa acuosa resultante se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml) seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (100 g). EM (M+H) *m/z* 574. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (d, *J* = 8,48 Hz, 2 H), 7,33 (m, 5 H), 6,88 (d, *J* = 8,48 Hz, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 4,03-4,24 (m, 3 H), 3,31-3,32 (m, 2 H), 2,90 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 2,21 (m, 5 H), 1,88 (m, 1 H), 0,97 (s, 9 H), 0,20 (s, 6 H).

45 Etapa 5: preparación de 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución en agitación de 3-(5-acetamido-3-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (165 g, 0,35 mol) en metanol:agua (4:1,2,8 l) se le añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (43,8 g, 1,04 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (1 l) y se neutralizó con HCl 1 N (1,8 l) a pH 6,5. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (500 ml x 2) seguido de hexanos y se secó al vacío. El sólido se disolvió en acetato de etilo (1 l) y se lavó con agua (2 x 500 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (104 g) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (M+H) *m/z* 460. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,48 (s, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,48 Hz, 2 H), 7,33 (m, 5 H), 6,87 (d, *J* = 8,48 Hz, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 4,23 (s a, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 3,00 (t, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,0 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 1,51 (m, 1 H).

55 Etapa 6: preparación de 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo. Se separó quiralmemente 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de rac-bencilo por cromatografía de fluidos supercríticos (ChiralPak AS-H, 50 x 250 mm, 86/14, CO<sub>2</sub>/metanol, caudal 235 ml/min). El aislamiento del isómero que eluyó en primer lugar proporcionó el compuesto del título.

60 Etapa 7: preparación de 3-(5-acetamido-3-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo. Una solución de 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (1 g, 2,2 mmol), carbonato de cesio (1,06 g, 3,3 mol), 5-cloro-2,3-difluoropiridina (369 mg, 2,4 mmol) en DMSO (7,25 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/diclorometano) para proporcionar 0,86 g del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,57 (s a, 1 H), 8,26 (dd, *J* = 9,85, 2,20 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J* = 2,26 Hz, 1 H), 7,84 - 7,91 (m, 2 H), 7,25 - 7,42 (m, 7 H), 5,07 (s a, 2 H), 4,30 (s a, 1 H), 4,04 - 4,15 (m, 1 H), 3,90 (s a, 1 H), 3,04 (t, *J* = 11,04 Hz, 1 H), 2,15 (s a, 3 H), 2,04 (d, *J* = 5,02 Hz, 2 H),

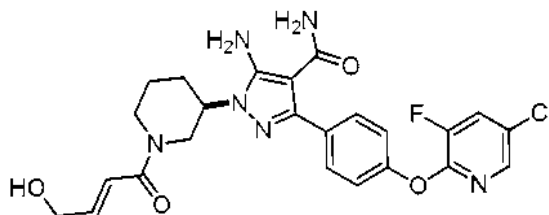
1,89 (s a, 1 H), 1,46 - 1,61 (m, 1 H)

Etapa 8: preparación de (R)-5-amino-3-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se disolvió 3-(5-acetamido-3-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (860 mg, 1,46 mmol) en ácido sulfúrico al 80 % (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se añadió lentamente hidróxido de amonio concentrado hasta que el pH alcanzó 10. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,25 (dd, *J* = 9,9, 2,1 Hz, 1 H), 8,08 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,51 - 7,56 (m, 2 H), 7,24 - 7,29 (m, 2 H), 7,06 (m, 2 H), 6,31 (s, 2 H), 4,03 - 4,13 (m, 2 H), 3,00 (dd, *J* = 11,7, 3,5 Hz, 1 H), 2,87 (d, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 2,74 - 2,83 (m, 1 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 1,85 - 1,95 (m, 2 H), 1,70 (m, 1 H), 1,43 - 1,57 (m, 1 H)

Etapa 9: preparación de 1-[(3R)-1-acriolilpiperidin-3-il]-5-amino-3-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se añadió diisopropilamina (0,61 ml, 3,5 mmol) a una solución de (R)-5-amino-3-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (600 mg, 1,4 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (691 mg, 1,5 mmol) y ácido acrílico (0,11 ml, 1,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (M+H) *m/z* 485. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,25 (dd, *J* = 9,91, 2,26 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J* = 2,26 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 6,27 Hz, 2 H), 7,24 - 7,29 (m, 2 H), 6,77 - 6,91 (m, 1 H), 6,40 (s a, 2 H), 6,05 - 6,18 (m, 1 H), 5,61 - 5,74 (m, 1 H), 4,52 (d, *J* = 10,04 Hz, 1 H), 4,01 - 4,38 (m, 2 H), 3,43 - 3,53 (m, 1 H), 3,01 - 3,13 (m, 1 H), 2,72 - 2,79 (m, 1 H), 1,81 - 2,05 (m, 3 H), 1,47 (s a, 1 H).

#### Ejemplo 154

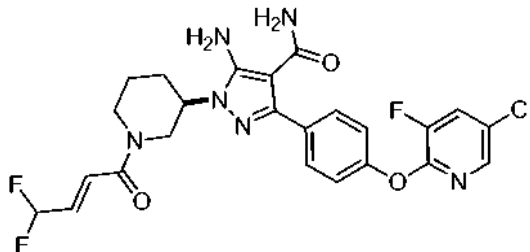
##### 5-amino-3-(4-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]fenil)-1-[(3R)-1-[(2E)-4-hidroxi-but-2-enil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida



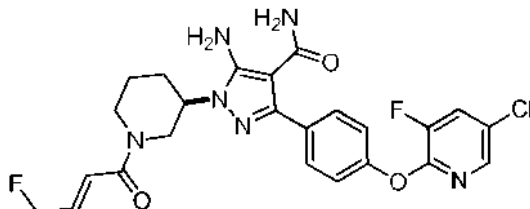
Una solución de (R)-5-amino-3-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida en N,N-dimetilformamida (2 ml) se enfrió a 0 °C y se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (265 mg, 0,6 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,2 mmol) y ácido (E)-4-hidroxi-but-2-enoico (61,3 mg, 0,6 mmol). Después de 30 min, la reacción se vertió en agua/acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (50 mg). EM (M+H) *m/z* 515.

#### Ejemplo 155

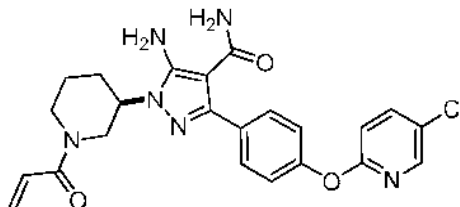
##### 5-amino-3-(4-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]fenil)-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-difluorobut-2-enil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida



Se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (274 mg, 0,62 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,24 ml, 1,4 mmol) y (E)-4,4-difluorobut-2-enoico (preparado como se describe en el **Ejemplo 133**, etapa 3) (100 mg, 0,82 mmol) a una solución de (R)-5-amino-3-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (0,32 g, 0,745 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) a -10 °C. Después de 15 min, la reacción se diluyó con agua/acetato de etilo. Las capas se separaron y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 3,5 % OH/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 30 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,49 (m, 1 H), 1,87-2,32 (m, 3 H), 2,83 (t, 0,5 H), 3,09-3,17 (m, 1 H), 3,52-3,58 (m, 0,5 H), 3,99-4,49 (m, 3 H), 6,39 6,68 (m, 4 H), 7,13-7,21 (m, 1 H), 7,27 (d, 2 H), 7,53-7,56 (m, 2 H), 8,08 (d, 1 H), 8,25 (dd, 1 H). EM (M+H) *m/z* 535.

**Ejemplo 156****5-amino-3-{4-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]fenil}-1-[(3R)-1-[(2E)-4-fluorobut-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida**

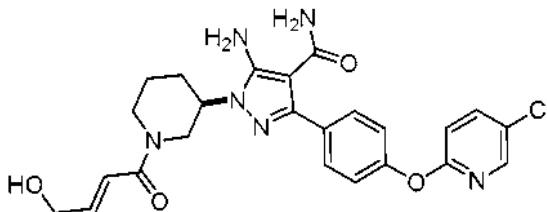
- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 5-amino-3-{4-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]fenil}-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-difluorobut-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (**ejemplo**) empleando ácido (E)-4-fluorobut-2-enoico (preparado como se describe en el Ejemplo, etapa 2). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,24 (dd, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,55 (d, 2 H), 7,27 (d, 2 H), 6,67-6,77 (m, 2 H), 6,38 (s a, 2 H), 5,10 (dd, 2 H), 4,18-4,52 (m, 2 H), 4,05 (m, 1 H), 3,52 (t, 0,5 H), 3,04-3,12 (m, 1 H), 2,79 (t, 0,5 H), 1,84-1,99 (m, 2 H), 1,48 (m, 1 H). EM (M+H) m/z 517.

**10 Ejemplo 157****1-[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]-5-amino-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida**

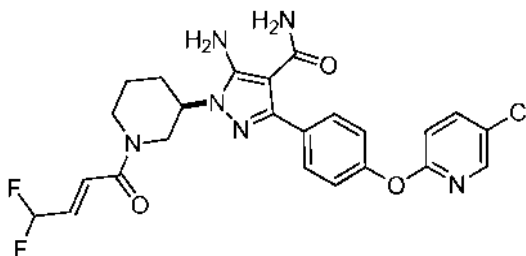
- 15 Etapa 1: preparación de 3-(5-acetamido-3-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo. Se añadieron 5-cloro-2-fluoropiridina (237 mg, 1,80 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,95 g, 5,99 mmol) a una solución de 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (preparado como se describe en el Ejemplo, etapa 6) (500 mg, 1,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 minutos en condiciones de microondas, después de lo cual se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío, y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 44%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,10 - 8,18 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 7,66 (dd, J = 8,66, 2,64 Hz, 1 H), 7,33 (s, 5 H), 7,11 - 7,20 (m, 2 H), 6,90 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,27 (d, J = 11,04 Hz, 1 H), 4,08 - 4,20 (m, 2 H), 3,18 - 3,43 (m, 1 H), 2,91 (t, J = 11,92 Hz, 1 H), 2,21 (s, 2 H), 1,83 - 1,95 (m, 1 H), 1,48 - 1,68 (m, 1 H).

- 25 Etapa 2: preparación de (R)-5-amino-3-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se añadió en porciones 3-(5-acetamido-3-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (300 mg, 0,53 mmol) durante 10 min a una solución en agitación de ácido sulfúrico concentrado (6 ml) a 0 °C. Después, se dejó agitar la mezcla de reacción a 30 °C durante 16 h, Después de lo cual se enfrió a 0 °C. Se añadió cuidadosamente el hidróxido de amonio concentrado hasta pH = 7, asegurándose que la temperatura no excediese de 5 °C. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 8,19 - 8,27 (m, 1 H), 7,91 - 8,02 (m, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 7,19 - 7,22 (m, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 6,32 (s, 2 H), 4,03 - 4,16 (m, 1 H), 3,31 (s a, 1 H), 3,01 (dd, J = 11,8, 3,5 Hz, 1 H), 2,87 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 2,79 (dd, J = 11,5, 10,3 Hz, 1 H), 2,38 - 2,48 (m, 1 H), 1,81 - 1,96 (m, 2 H), 1,71 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 1,42 - 1,57 (m, 1 H).

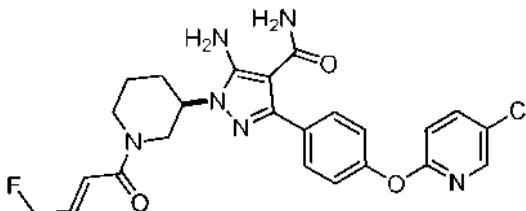
- 35 Etapa 3: preparación de 1-[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]-5-amino-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida. El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 1-[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]-5-amino-3-{4-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida (**ejemplo**) empleando (R)-5-amino-3-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,30 (d, J = 2,34 Hz, 1 H), 8,04 (dd, J = 8,59, 2,73 Hz, 1 H), 7,53 - 7,65 (m, 2 H), 7,28 (d, J = 8,20 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,79 - 6,98 (m, 1 H), 6,41 - 6,49 (m, 2 H), 6,06 - 6,26 (m, 1 H), 5,60 - 5,80 (m, 1 H), 4,05 - 4,61 (m, 3 H), 3,47 - 3,60 (m, 0,5 H), 3,05 - 3,20 (m, 1 H), 2,71 - 2,87 (m, 0,5 H), 1,83 - 2,12 (m, 3 H), 1,54 (s a, 1 H). EM (M+H) m/z 467.

**Ejemplo 158****5-amino-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-1-[(3R)-1-[(2E)-4-hidroxi-but-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida**

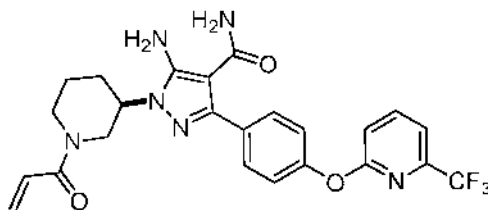
5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-amino-3-{4-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]fenil}-1-[(3R)-1-[(2E)-4-hidroxi-but-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (**ejemplo**) empleando (R)-5-amino-3-(4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparado como se describe en el Ejemplo, Etapa 2) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,30 (d, *J* = 2,34 Hz, 1 H), 8,04 (dd, *J* = 8,59, 2,73 Hz, 1 H), 7,53 - 7,65 (m, 2 H), 7,28 (d, *J* = 8,20 Hz, 2 H), 7,21 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 6,79 - 6,98 (m, 1 H), 6,41 - 6,49 (m, 2 H), 6,06 - 6,26 (m, 1 H), 5,60 - 5,80 (m, 1 H), 4,05 - 4,61 (m, 3 H), 3,47 - 3,60 (m, 0,5 H), 3,05 - 3,20 (m, 1 H), 2,71 - 2,87 (m, 0,5 H), 1,83 - 2,12 (m, 3 H), 1,54 (s a, 1 H). EM (M+H) *m/z* 467.

**Ejemplo 159****5-amino-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-difluorobut-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida**

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 5-amino-3-{4-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]fenil}-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-difluorobut-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (**ejemplo**) empleando (R)-5-amino-3-(4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el Ejemplo, Etapa 2) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,23 (d, 1 H), 7,99 (dd, 1 H), 7,53 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,18 (m, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 6,52-6,60 (m, 2 H), 6,37-6,42 (m, 2 H), 4,19-4,49 (m, 2 H), 3,99-4,08 (m, 1 H), 3,55 (dd, 0,5 H), 3,05-3,17 (m, 1 H), 2,86 (m, 0,5 H), 1,99 (m, 2 H), 1,86-1,90 (m, 1 H), 1,50 (m, 1 H). EM (M+H) *m/z* 517.

**Ejemplo 160****5-amino-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-difluorobut-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida**

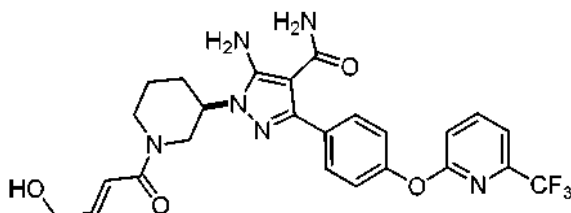
30 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 5-amino-3-{4-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]fenil}-1-[(3R)-1-[(2E)-4-fluorobut-2-enoil]piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida (**ejemplo**) empleando (R)-5-amino-3-(4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el Ejemplo, Etapa 2) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,23 (d, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 7,54 (d, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 6,74 (d, 2 H), 6,40 (d, 2 H), 5,10 (dd, 2 H), 4,18-4,52 (m, 2 H), 4,06 (m, 1 H), 3,51 (t, 0,5 H), 3,08 (c, 1 H), 2,79 (t, 0,5 H), 1,99 (m, 2 H), 1,86 (d, 1 H), 1,48 (m, 1 H). EM (M+H) *m/z* 499.

**Ejemplo 161****1-[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]-5-amino-3-(4-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

5 Etapa 1: preparación de 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo. Se añadieron 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (11,4 g, 62,6 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55,6 g, 171 mmol) a una solución de 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (preparado como se describe en el Ejemplo, etapa 6) (26,2 g, 56,9 mmol) en DMSO (60 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua/acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,16 (t, *J* = 7,91 Hz, 1 H), 7,85 - 7,95 (m, 2 H), 7,68 (d, *J* = 7,28 Hz, 1 H), 7,23 - 7,44 (m, 8 H), 5,07 (s a, 2 H), 4,30 (s a, 1 H), 4,09 (d, *J* = 12,05 Hz, 1 H), 3,91 (s a, 1 H), 3,41 (s, 1 H), 3,04 (t, *J* = 10,67 Hz, 1 H), 1,82 - 2,19 (m, 7 H), 1,54 (s a, 1 H). EM (M+H) *m/z* 605,4.

10 Etapa 2: preparación de (R)-5-amino-1-(piperidin-3-il)-3-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida. A un matraz de fondo redondo que contenía 3-(5-acetamido-4-ciano-3-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (26 g, 43 mmol) se le añadió lentamente, gota a gota ácido sulfúrico al 80 % (160 ml) a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la reacción se calentó a 40 °C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió hielo a la mezcla. Después la solución se neutralizó mediante la adición lenta de hidróxido de amonio concentrado. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,15 (t, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 7,41 Hz, 1 H), 7,54 - 7,61 (m, 2 H), 7,34 - 7,40 (m, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 2 H), 7,03 - 7,20 (m, 2 H), 6,35 (s, 2 H), 4,09 - 4,18 (m, 1 H), 3,72 - 3,90 (m, 1 H), 3,03 (dd, *J* = 11,71, 3,90 Hz, 1 H), 2,77 - 2,93 (m, 2 H), 2,37 - 2,50 (m, 1 H), 1,88 - 1,98 (m, 2 H), 1,68 - 1,77 (m, 1 H), 1,45 - 1,58 (m, 1 H). EM (M+H) *m/z* 447,3.

25 Etapa 3: preparación de 1-[(3R)-1-acriloilpiperidin-3-il]-5-amino-3-(4-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida. Se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-il)tris(dimetilamino)fosfonio (5,45 g, 12,3 mmol), N,N-diisopropiletilamina (5,10 ml, 28,0 mmol) y ácido acrílico (0,85 ml, 12,3 mmol) a una solución de (R)-5-amino-1-(piperidin-3-il)-3-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (5,0 g, 11,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (35 ml) a 0 °C. Después de 15 min, la mezcla de reacción se vertió en agua/acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,15 (t, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 7,49 - 7,77 (m, 3 H), 7,19 - 7,44 (m, 3 H), 6,73 - 7,02 (m, 1 H), 6,42 (s a, 2 H), 6,13 (t, *J* = 19,51 Hz, 1 H), 5,55 - 5,80 (m, 1 H), 3,90 - 4,69 (m, 3 H), 3,50 (d, *J* = 11,32 Hz, 1 H), 2,98 - 3,21 (m, 1 H), 2,76 (s a, 1 H), 2,02 (s a, 1 H), 1,87 (d, *J* = 12,10 Hz, 1 H), 1,23 - 1,60 (m, 1 H). EM (M+H) *m/z* 501,3.

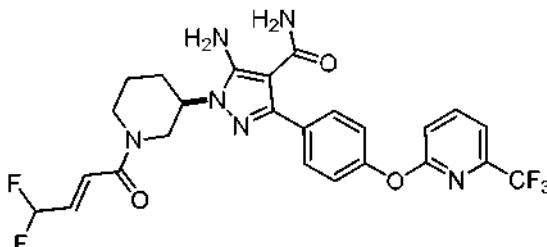
**Ejemplo 162****5-amino-1-[(3R)-1-(2E)-4-hidroxi-but-2-enoil]piperidin-3-il]-3-(4-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

40 Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,72 mmol) a una solución de (R)-5-amino-1-(piperidin-3-il)-3-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el Ejemplo, etapa 2) (108 mg, 0,24 mmol), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (112 mg, 0,29 mmol) y ácido (E)-4-hidroxi-but-2-enoico (98,7 mg, 0,96 mmol) en DMF (2 ml). Después de 14 h, la reacción se vertió en agua/acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,71 (d, *J* = 7,47 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 8,35 Hz, 2 H), 7,41 (d, *J* = 8,35 Hz, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 6,71 -

6,85 (m, 2 H), 6,65 (t,  $J = 13,62$  Hz, 1 H), 6,46 (d,  $J = 14,50$  Hz, 2 H), 4,97 - 5,10 (m, 1 H), 4,59 (s a, 1 H), 4,44 (s a, 1 H), 4,04 - 4,32 (m, 4 H), 3,56 (s a, 1 H), 3,12 (d,  $J = 12,74$  Hz, 1 H), 2,73 (s a, 1 H), 1,96 - 2,11 (m, 1 H), 1,90 (s a, 1 H), 1,53 (s a, 1 H). EM (M+H)  $m/z$  531,1.

### Ejemplo 163

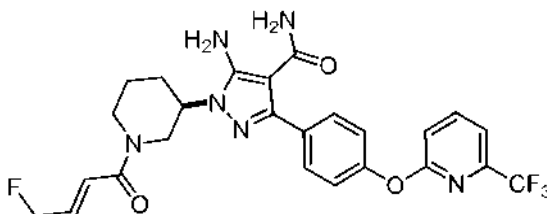
#### 5-amino-1-((3R)-1-((2E)-4,4-difluorobut-2-enilo)piperidin-3-il)-3-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (163,4 mg, 0,37 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,85 mmol) y ácido (E)-4,4-difluorobut-2-enoico (preparado como se describe en el **Ejemplo 133**, etapa 3) (45 mg, 0,37 mmol) a una solución de (R)-5-amino-1-(piperidin-3-il)-3-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el Ejemplo, etapa 2) (150 mg, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml). Después de 30 min, la reacción se vertió en agua/acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 3 %/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 38 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,13 (t, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,56 (t, 2 H), 7,36 (d, 1 H), 7,27 (d, 2 H), 7,13-7,25 (m, 1 H), 6,30-6,80 (m, 4 H), 3,95-4,55 (m, 3 H), 3,57 (dd, 0,5 H), 3,14 (t, 1 H), 2,78 (m, 0,5 H), 2,07 (s a, 2 H), 1,75-1,95 (m, 1 H), 1,49 (s a, 1 H). EM (M+H)  $m/z$  551.

### Ejemplo 164

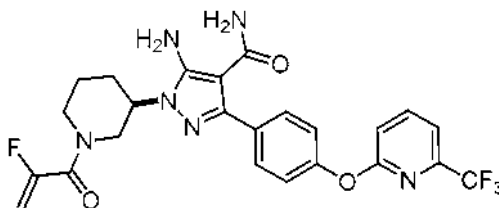
#### 5-amino-1-((3R)-1-((2E)-4-fluorobut-2-enilo)piperidin-3-il)-3-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 5-amino-1-((3R)-1-((2E)-4,4-difluorobut-2-enilo)piperidin-3-il)-3-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (**ejemplo**) empleando ácido (E)-4-fluorobut-2-enoico (preparado como se describe en el Ejemplo, Etapa 2) para proporcionar el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,48 (s a, 1 H), 1,80-1,90 (m, 1 H), 1,99 (s a, 2 H), 2,76 (t, 0,5 H), 3,08 (t, 1 H), 3,52 (t, 0,5 H), 4,00-4,60 (m, 3 H), 5,04 (d, 1 H), 5,15 (d, 1 H), 6,40 (s a, 2 H), 6,65-6,80 (m, 2 H), 7,27 (d, 2 H), 7,36 (d, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,66 (d, 1 H), 8,13 (t, 1 H). EM (M+H)  $m/z$  533.

### Ejemplo 165

#### 5-amino-1-((3R)-1-(2-fluoroacrililo)piperidin-3-il)-3-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

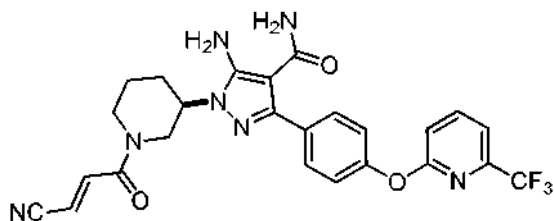


Se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (218 mg, 0,49 mmol), diisopropilamina (0,2 ml, 1,12 mmol) y ácido 2-fluoroacrilico (40,3 mg, 0,45 mmol) a una solución de (R)-5-amino-1-(piperidin-3-il)-3-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (preparada como se describe en el Ejemplo, etapa 2) (200 mg, 0,45 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) a 0 °C. Después de 30 min, la mezcla se

vertió en agua/acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,18 (t,  $J = 7,69$  Hz, 1 H), 7,70 (d,  $J = 7,47$  Hz, 1 H), 7,62 (d,  $J = 8,35$  Hz, 2 H), 7,41 (d,  $J = 8,35$  Hz, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 6,45 (s, 2 H), 5,31 (s a, 1 H), 5,11 - 5,26 (m, 2 H), 4,10 - 4,44 (m, 3 H), 3,79 - 4,06 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 2,07 (m, 1 H), 1,95 (d,  $J = 12,30$  Hz, 1 H), 1,58 (m, 1 H). EM (M+H)  $m/z$  519,1.

### Ejemplo 166

#### 5-amino-1-[(3R)-1-[(2E)-3-cianoprop-2-enil]piperidin-3-il]-3-(4-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 5-amino-1-[(3R)-1-[(2E)-4,4-difluorobut-2-enil]piperidin-3-il]-3-(4-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (**ejemplo**) empleando ácido (E)-3-cianoacrílico (preparado como se describe en el Ejemplo, Etapa 2) para proporcionar el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,14 (t, 1 H), 7,83 (t, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,55-7,58 (m, 2 H), 7,36 (d, 1 H), 7,26-7,29 (m, 2 H), 6,52 (dd, 1 H), 6,37-6,41 (m, 2 H), 4,07-4,48 (m, 3 H), 3,58 (dd, 0,5 H), 3,14-3,20 (m, 1 H), 2,90 (t, 0,5 H), 2,01 (m, 2 H), 1,85 (m, 1 H), 1,49 (m, 1 H). EM (M+H)  $m/z$  526,4.

### Ejemplo 167

#### Farmacología *in vitro*

##### Ensayo LanthaScreen de BTK humana

Se llevaron a cabo ensayos LanthaScreen de TR-FRET incubando una dilución en serie de concentraciones de inhibidor con ATP 50  $\mu\text{M}$ , sustrato peptídico de FAM-SrcTida 100 nM (5FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH<sub>2</sub>, SEQ ID NO: 1, Molecular Devices, RP7595) y 70 pM de BTK cinasa humana de longitud completa (expresada en células de insecto Sf9 y purificada en el propio laboratorio). Los ensayos se llevaron a cabo con y sin preincubación de los inhibidores con la enzima durante 60 minutos antes de iniciar la reacción de cinasa añadiendo ATP y el sustrato peptídico. Se incluyeron muestras que contenían enzima pero no inhibidor para determinar el alcance máximo de la reacción. Las muestras que no contenían enzima sirvieron de control negativo. Las mezclas de reacción de cinasa se incubaron a temperatura ambiente durante 60 minutos antes de detener la actividad de cinasa mediante la adición de EDTA 15 mM. Se detectó el alcance de la fosforilación de péptido por BTK usando un anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con terbio (anticuerpo Tb-PT66, Invitrogen n.º PV3557). Se midió la fosforilación del sustrato peptídico determinando la relación de 520/495 nm en un lector multimarcador Envision (Perkin Elmer) y se calcularon los valores de  $\text{CI}_{50}$  ajustando los datos a una ecuación de cuatro parámetros usando XLFit4 (IDBS).

Tabla 1. Inhibición de BTK

Ej.	$\text{CI}_{50}$ (nM)	Ej.	$\text{CI}_{50}$ (nM)	Ej.	$\text{CI}_{50}$ (nM)	Ej.	$\text{CI}_{50}$ (nM)	Ej.	$\text{CI}_{50}$ (nM)
1	1,4	8	16,5	15	0,64	22	1,0	29	2,9
2	0,37	9	23,3	16	1,28	23	9,2	30	0,43
3	3,3	10	13,5	17	0,4	24	5,0	31	2,8
4	35,0	11	5,9	18	3	25	2,18	32	4,1
5	32,1	12	54,2	19	1,0	26	17,3	33	24,1
6	11,7	13	2,6	20	3,4	27	1,3	34	3,8
7	16,2	14	12,5	21	22,5	28	1,0	35	1,7

ES 2 625 944 T3

Ej.	CI50 (nM)
36	25,3
37	0,79
38	2,5
39	1,1
40	1,5
41	6,3
42	1,2
43	0,77
44	24,4
45	0,81
46	6,4
47	1,6
48	0,44
49	2,2
50	1,8
51	1,9
52	2,9
53	1,7
54	1,2
55	2,2
56	1,3
57	3,1
58	1,8
59	8,5
60	4,8
61	5,1
62	3,3
63	4,9

Ej.	CI50 (nM)
64	8,7
65	10,6
66	7,2
67	2,4
68	1,9
69	0,6
70	21,9
71	2,7
72	0,54
73	6,1
74	1,0
75	0,81
76	12,0
77	2,3
78	1,4
79	31,0
80	15,6
81	5,7
82	126
83	15,3
84	5,6
85	212
86	26,8
87	1,3
88	5,7
89	7,7
90	3,2
91	154

Ej.	CI50 (nM)
92	73,4
93	35
94	50,2
95	79,2
96	21,9
97	52,8
98	27,3
99	15,6
100	16,3
101	5,3
102	7,6
103	13,4
104	53,1
105	55,5
106	58
107	171
108	7,8
109	128
110	9,2
111	119
112	16,5
113	264
114	10,1
115	3,7
116	2,6
117	18,9
118	7,6
119	60,5

Ej.	CI50 (nM)
120	141
121	9,9
122	0,46
123	396
124	0,74
125	0,40
126	1,3
127	0,18
128	4,5
129	1,0
130	0,17
131	2,3
132	1,1
133	0,38
134	5,0
135	1,2
136	7,8
137	0,25
138	21,8
139	247
140	3,7
141	58
142	61
143	125
144	0,41
145	2,8
146	48
147	241

Ej.	CI50 (nM)
148	39
149	52
150	5,3
151	2,3
152	1,5
153	0,48
154	49
155	0,7
156	1,4
157	1,3
158	71
159	1,3
160	5,5
161	1,2
162	9,8
163	1,3
164	3,2
165	4,4
166	2,2



*Ensayo de proliferación de células B humanas primarias*

Se purificaron células B humanas de las capas leucocitarias usando el kit RosetteSep para células B humanas según las instrucciones del fabricante. Las células purificadas se suspendieron en RPMI-HIFCS al 10%, L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin, se incubaron con los compuestos durante 1 hora a 37°C y después se estimularon con 50 µg/ml de F(ab')<sub>2</sub> anti-IgM humana durante 72 horas. Se incluyó <sup>3</sup>H-timidina en el medio de cultivo durante las últimas 8-16 horas. Se recogieron las células y se midió la incorporación de <sup>3</sup>H-timidina. Se calculó la inhibición usando DMSO + 50 µg/ml de células B estimuladas con F(ab')<sub>2</sub> anti-IgM humana como el control de 0% de inhibición y DMSO + células B estimuladas con tampón de ensayo como control de 100% de inhibición.

10 *Ensayo de proliferación de células T humanas primarias*

Se purificaron células T CD4+ humanas de las capas leucocitarias usando el kit para células T CD4 humanas RosetteSep según las instrucciones del fabricante. Las células purificadas se suspendieron en RPMI-HIFCS al 10%, L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin, se sembraron a razón de 200.000 células/pocillo en placas de fondo redondo de 96 pocillos, se incubaron con compuestos durante 1 hora a 37°C y después se estimularon con un número igual de perlas recubiertas con anti-CD3/anti-CD28 (Invitrogen) durante 72 horas. Se incluyó <sup>3</sup>H-timidina en el medio de cultivo durante las últimas 8-16 horas. Se recogieron las células y se midió la incorporación de <sup>3</sup>H-timidina. La inhibición se calculó usando DMSO + células T CD4+ estimuladas con perlas como el control de 0% de inhibición y DMSO + células T CD4+ estimuladas con tampón de ensayo como control de 100% de inhibición.

20 *Ensayo de proliferación de células B humanas*

Se purificaron células B humanas de las capas leucocitarias usando el kit RosetteSep para células B humanas según las instrucciones del fabricante. Las células purificadas se suspendieron en RPMI-HIFCS al 10%, L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin, se incubaron con los compuestos durante 1 hora a 37°C y después se estimularon con 50 µg/ml de F(ab')<sub>2</sub> anti-IgM humana durante 72 horas. Se incluyó <sup>3</sup>H-timidina en el medio de cultivo durante las últimas 8-16 horas. Se recogieron las células y se midió la incorporación de <sup>3</sup>H-timidina. Se calculó la inhibición usando DMSO + 50 µg/ml de células B estimuladas con F(ab')<sub>2</sub> anti-IgM humana como el control de 0% de inhibición y DMSO + células B estimuladas con tampón de ensayo como control de 100% de inhibición.

*Ensayo de histamina en sangre completa humana*

Se dispuso en placas sangre humana completa heparinizada (200 µl) en placas de ensayo de fondo en V de 96 pocillos (VWR). Se añadieron los compuestos diluidos en DMSO al 100% (1 µl) y se incubaron a 37°C durante 120 minutos. Se añadió anticuerpo anti-IgE humana (KPL) a una concentración final de 2 µg/ml y se incubaron las placas de ensayo durante 30 minutos a 37°C. Se centrifugaron las placas a 2000 rpm durante 8 minutos y después se analizaron respecto de la liberación de histamina mediante kits de ELISA (Beckman Coulter). Para cada inhibidor ensayado, se normaliza la inhibición de liberación de histamina como un porcentaje de histamina de control basándose en la fórmula: % de control = 100 x (A-B)/(C-B) donde A es la histamina de los pocillos que contienen inhibidor y anticuerpo anti-IgE, B es la histamina de los pocillos sin anticuerpo anti-IgE (histamina mínima) y C es la histamina de los pocillos que contienen anticuerpo anti-IgE pero no inhibidor (máximo). Las curvas de inhibición y los valores de CI<sub>50</sub> se determinan usando Excel-fit.

40 *Ensayo de selectividad LanthaScreen de EGFR humano*

Se llevaron a cabo ensayos LanthaScreen de TR-FRET incubando una dilución en serie de concentraciones de inhibidor con ATP 20 µM, sustrato peptídico 100 nM (FITC-C6-KKAEEDYFELVAKK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 2, American Peptide, n.º 333778) y 600 pM de dominio de cinasa de EGFR humano (Invitrogen). Los ensayos se llevaron a cabo con y sin preincubación de los inhibidores con la enzima durante 60 minutos antes de iniciar la reacción de cinasa añadiendo ATP y el sustrato peptídico. Se incluyeron muestras que contenían enzima pero no inhibidor para determinar el alcance máximo de la reacción. Las muestras que no contenían enzima sirvieron de control negativo. Las mezclas de reacción de cinasa se incubaron a temperatura ambiente durante 60 minutos antes de detener la actividad de cinasa mediante la adición de EDTA 15 mM. Se detectó el alcance de la fosforilación de péptido por EGFR usando un anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con terbio (anticuerpo Tb-PT66, Invitrogen n.º PV3557). Se midió la fosforilación del sustrato peptídico determinando la relación de 520/495 nm en un lector multimarcador Envision (Perkin Elmer) y se calcularon los valores de CI<sub>50</sub> ajustando los datos a una ecuación de cuatro parámetros usando XLFit4 (IDBS).

Tabla 2.

Ejemplo	CI <sub>50</sub> (nM) de células B	CI <sub>50</sub> (nM) de SCH	CI <sub>50</sub> (nM) de EGFR
2	0,5	33,3	1.710
15	1,7	20,6	3.890
27	2,7	64,3	16.800
110	1,6	94,7	>15.400
116	14,9	41,8	>26.800
118	29,6	50	>50.000
126	20,9	201	802
130	0,15	133	7,9
131	1,6	259	2200
136	0,44	570	214
137	0,63	31,4	25,6
144	0,84		274
145	11,8	126	2180
151	0,22	258	12100
153	0,56		2,9
155	2,0		106
156	2,5		381
157	24,2	98,7	29,7
159	2,8		311
160	2,9		890
161	3,0	52,7	89,8
162	103	343	14100
163	0,92		1190
164	11,4		3360

**Ejemplo 168**

**Farmacología *in vivo***

5 *Modelo de NP Ficoll*

Se indujeron respuestas de anticuerpos independientes de célula T de tipo 2 inmunizando a ratones hembra C57Bl/6 de 8 a 10 semanas de edad por vía i.p. con 100 µg de NP-Ficoll en PBS (día 0). Se prepararon los inhibidores de BTK en metilcelulosa-tween y se administraron dosis QD a los ratones, comenzando en el día -1. 6 días después de la inmunización con NP-Ficoll se sacrificó a los ratones y se recogió el suero. Después, se ensayaron los sueros de los ratones inmunizados en un ELISA para medir los títulos de IgM e IgG3 específicos de NP. Brevemente, para evaluar los títulos de anticuerpo específico de NP se recubrieron placas Nunc Maxi-Sorp (VWR International) durante una noche a temperatura ambiente con 20 µg/ml de BSA:NP (Biosearch Technologies). Se lavaron las placas con tampón de PBS-Tween al 0,05% (PBS-T) y se bloquearon con PBS que contenía gelatina al 0,5% durante 2 horas. Después, se diluyeron las muestras de suero en PBS-T y se incubaron durante 1 hora. El anticuerpo unido se detectó usando anticuerpos de cabra anti-IgM-HRP o IgG-HRP de ratón (Southern Biotech) diluidos en PBS-T. Las

placas de ELISA se revelaron usando reactivo TMB Sure Blue (Kirkegaard & Perry Labs), las reacciones se detuvieron añadiendo ácido sulfúrico 1,0 M a los pocillos de muestra y se evaluaron las absorbancias a 450 nm en un lector de microplacas Spectramax Plus 384 (Molecular Devices).

*Modelo de artritis de artritis inducida por colágeno en ratones (CIA)*

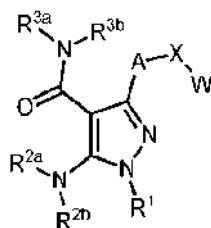
- 5 Se indujo artritis inmunizando a ratones DBA/1 con colágeno bovino de tipo II (CII) emulsionado en adyuvante completo de Freund y mediante un refuerzo 21 días después con CII emulsionado en adyuvante incompleto de Freund. Se evaluó la eficacia en un régimen de dosificación semiterapéutico, que implicó asignar a grupos de tratamiento cuando un 10% de los ratones mostraban síntomas de la enfermedad. Se administraron dosis por vía oral a los ratones una vez al día. Se evaluó la gravedad de la enfermedad puntuando las cuatro patas de cada animal, siendo la máxima puntuación de 16 según la siguiente clasificación: 0, sin artritis; 1, uno o dos dedos inflamados; 2, tres o más dedos inflamados o inflamación de leve a moderada de toda la pata; 3, inflamación profusa de toda la pata; 4, resolución de la inflamación, anquilosamiento de la pata. Al final del estudio, se extrajeron las cuatro patas de cada animal para su análisis microscópico. Se descalcificaron las muestras de tejido y se incluyeron en parafina, se seccionaron a 6  $\mu$ m, se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E) y se examinaron microscópicamente. Se examinó cada sección de cada pata respecto de la presencia de artritis y la gravedad de la artritis, cuando estaba presente, se puntuó de manera subjetiva de acuerdo con los siguientes criterios: Grado 0, membrana sinovial normal (1-3 sinoviocitos de espesor) y ausencia de células inflamatorias; Grado 1, hipertrofia de sinoviocitos, ligera fibrosis de la membrana sinovial e infiltrados de leves a moderados de células inflamatorias en la membrana sinovial/cápsula articular y/o fluido sinovial; Grado 2, grado 1 más infiltrados de células inflamatorias de leves a moderados, ausencia o mínima formación de pannus y erosión superficial del cartílago; Grado 3: grado 2 más infiltrados de células inflamatorias destacados, fibrosis y erosión de leve a grave del cartílago que se extiende hasta el hueso subcondral; Grado 4, pérdida de la integridad de la articulación por erosión o destrucción con remodelación ósea, fibrosis y anquilosamiento.

*Modelo de artritis de transferencia de suero de K/BxN*

- 25 En el modelo de transferencia de suero de K/BxN, se inyectó a ratones BTKxid, CBA/CaJ y C57BL/6 macho de 6 semanas de edad, de Jackson Laboratory, suero agrupado de ratones K/BxN artríticos de 8 semanas de edad (150  $\mu$ l de suero i.p. en los días 0 y 2). Se midió el ancho del tobillo trasero con un calibre de bolsillo y se calculó para cada animal la media de cambio en el grosor del tobillo en ambos tobillos. Se midió a los animales de lunes a viernes durante 14 días. Al final del estudio, se extrajeron las cuatro patas de cada animal para su análisis microscópico.
- 30 Para los estudios de tratamiento, se inyectó a ratones C57BL/6 macho de 6 semanas de edad, de Jackson Laboratory, suero agrupado de ratones K/BxN artríticos de 8 semanas de edad (150  $\mu$ l de suero i.p. en los días 0 y 2). Se administraron dosis por vía oral una vez al día comenzando en el día 0. Se midió el ancho del tobillo trasero con un calibre de bolsillo y se calculó para cada animal la media de cambio en el grosor del tobillo en ambos tobillos. Se midió a los animales de lunes a viernes durante 14 días. Al final del estudio, se extrajeron las cuatro patas de cada animal para su análisis microscópico como se ha descrito anteriormente.

## REIVINDICACIONES

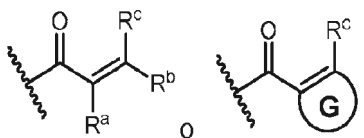
1. Un compuesto que tiene Fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

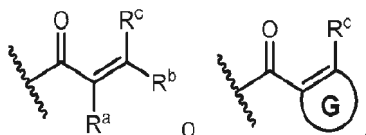
- 5 A es arileno, heteroarileno de 5 miembros o heteroarileno de 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R<sup>6</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 X es O, S, C(=O), C(OR<sup>4</sup>) o C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>);  
 W es arilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno, dos,  
 10 tres, cuatro o cinco R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo saturado de 4-6 miembros, halo, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) y haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 R<sup>1</sup> es un heterociclo que contiene nitrógenos de 4-8 miembros sustituido en dicho nitrógeno con R y además, sustituido opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente  
 15 entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 R es ciano, cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),



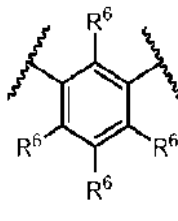
- 20 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 R<sup>a</sup> es hidrógeno, halo, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), C(=O)R<sup>d</sup> y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno, dos o  
 25 tres R<sup>f</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y arilo; o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> tomados junto con el carbono al que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R<sup>f</sup>, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y arilo;  
 30 R<sup>d</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub> o arilo;  
 R<sup>e</sup> se selecciona independientemente en cada aparición a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o ambos R<sup>e</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4-7 miembros; y G es un carbociclo de 5-7 miembros o un heterociclo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R<sup>f</sup>, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y arilo.  
 35

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es ciano o cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es

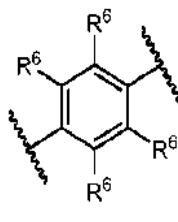


4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que A es



y R<sup>6</sup> se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que A es



y R<sup>6</sup> se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halo.

6. El compuesto de la reivindicación 4 o 5, en el que R<sup>6</sup> es hidrógeno.

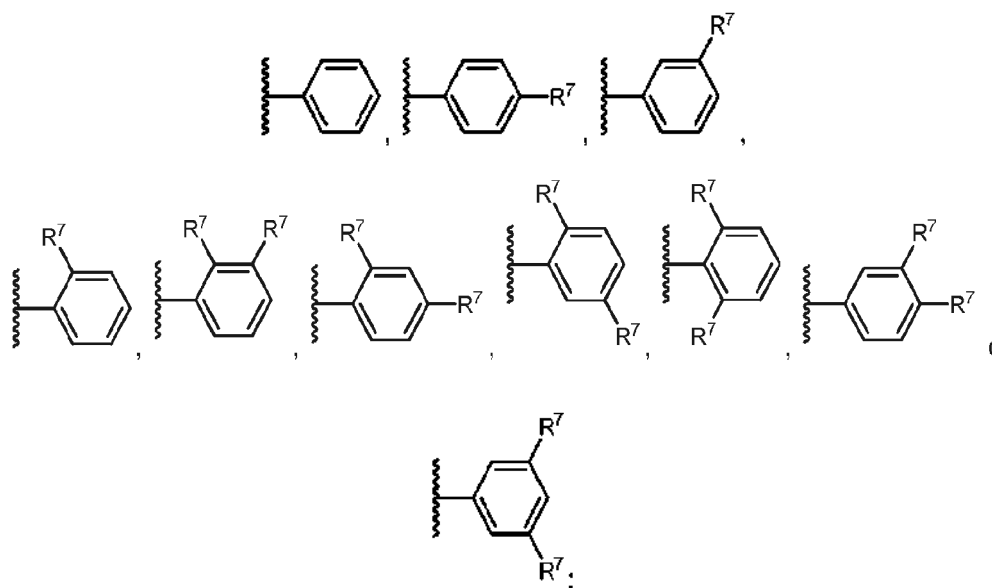
10 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que X es O, CH<sub>2</sub> o C(=O).

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que X es O.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que X es CH<sub>2</sub>.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que W es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R<sup>7</sup> independientemente seleccionados en cada aparición entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y halo.

15 11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que W es

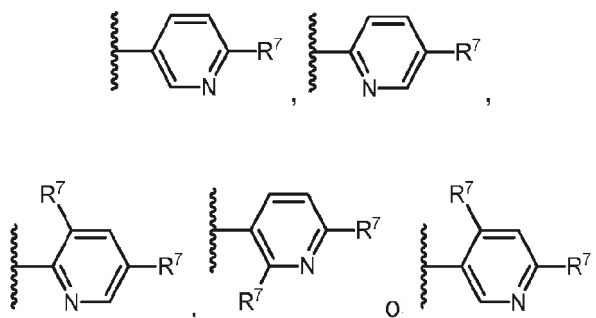


20 y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, metoxi y metilo.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que W es piridilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R<sup>7</sup> independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

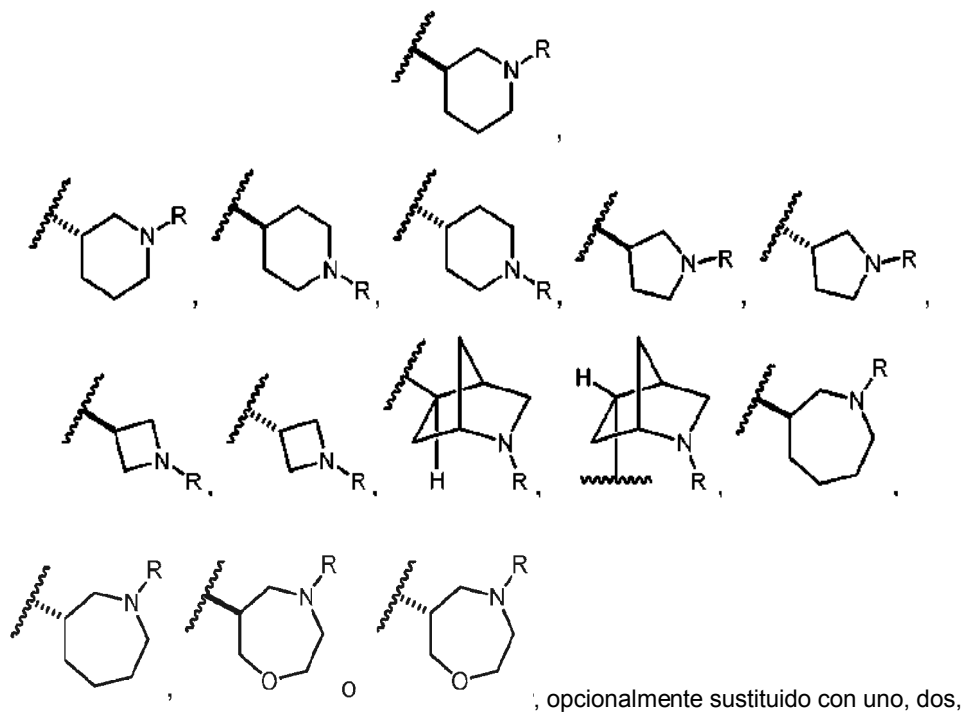
haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que W es



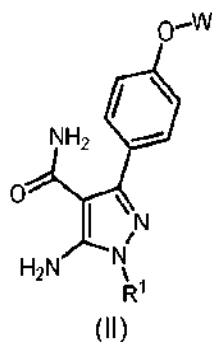
y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente en cada aparición a partir del grupo que consiste en F, Cl y CF<sub>3</sub>.

5 14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R<sup>1</sup> es



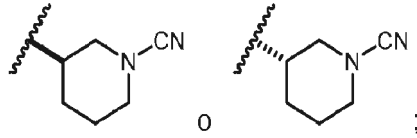
10 tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene Fórmula (II)



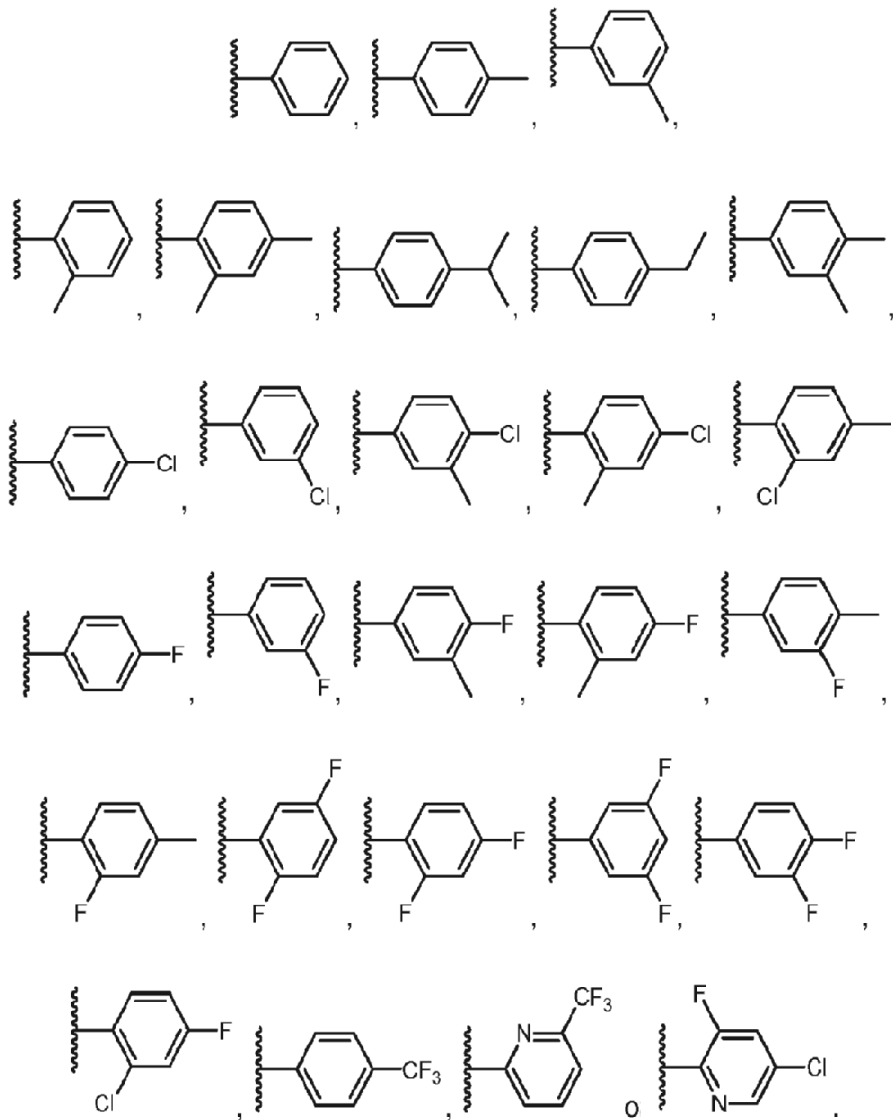
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R<sup>1</sup> es

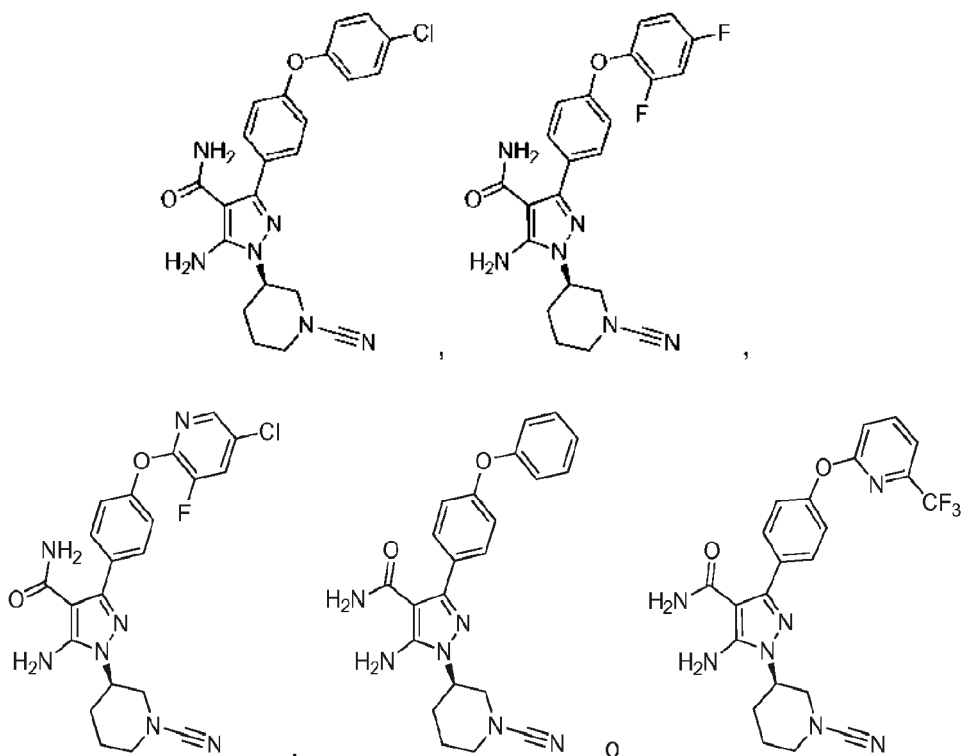


5 y  
W es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halo.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que W es

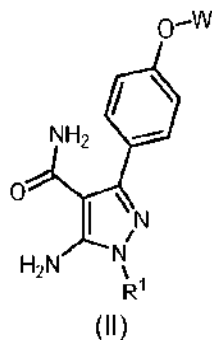


17. Un compuesto representado por



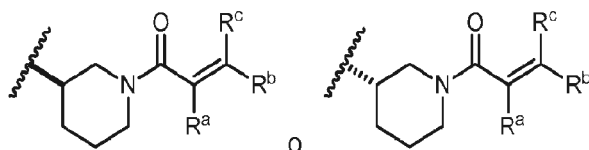
5 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que el compuesto es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene fórmula (II)



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

R<sup>1</sup> es



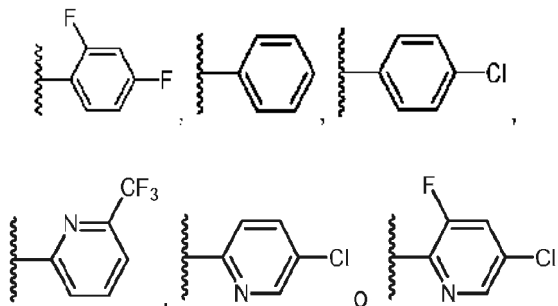
10 R<sup>a</sup> es hidrógeno, halo, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 15 R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), C(=O)R<sup>d</sup> y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R<sup>f</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); R<sup>d</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub> o arilo;



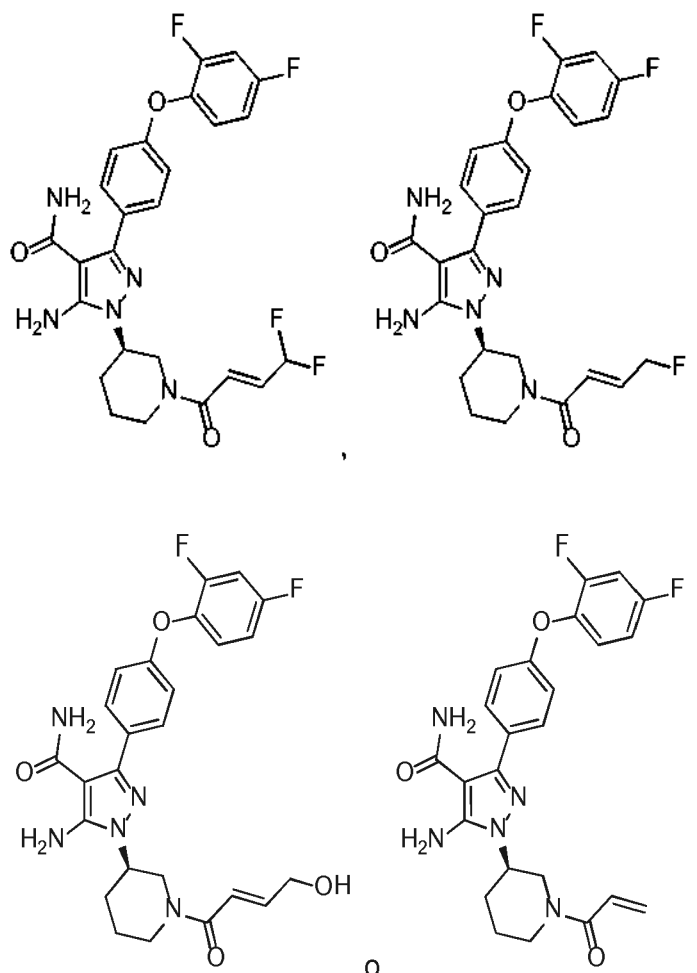
R<sup>e</sup> se selecciona independientemente en cada aparición a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o ambos R<sup>e</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4-7 miembros; y W es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halo.

5

19. El compuesto de la reivindicación 18, en el que W es



20. Un compuesto representado por



10

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que el compuesto es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

15

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 15, 17, 18 o 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21 para su uso en un procedimiento de inhibición de la tirosina cinasa de Bruton en un paciente.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 21 para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, una afección o enfermedad heteroinmunitaria, una enfermedad inflamatoria o un cáncer.

5 24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23 para su uso en el tratamiento de un cáncer, en el que el cáncer es un trastorno proliferativo de células B.

25. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 24, en el que el trastorno proliferativo de células B es linfoma linfocítico crónico, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular o leucemia linfocítica crónica.