(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 633 793**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01)	***A61K 31/541***	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	***A61P 11/00***	(2006.01)
C07D 405/04	(2006.01)	***A61P 29/00***	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	***A61P 35/00***	(2006.01)
C07D 409/04	(2006.01)		
C07D 409/14	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
A61K 31/4155	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2012 PCT/CN2012/081723**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2013 WO13041042**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2012 E 12834277 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2758389**

(54) Título: **Pirazol carboxamidas como inhibidores de quinasa Janus**

(30) Prioridad:

22.09.2011 US 201161537978 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.09.2017

(73) Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US

(72) Inventor/es:

BRUBAKER, JASON;
CLOSE, JOSHUA;
SIU, TONY;
SMITH, GRAHAM FRANK;
TORRES, LUIS E.;
WOO, HYUN CHONG;
YOUNG, JONATHAN R.;
WEI, ZHONGYONG y
SHI, FENG

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 633 793 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

Pirazol carboxamidas como inhibidores de quinasa Janus

Antecedentes de la invención

Las proteínas quinasas son un grupo de enzimas que regulan la actividad de sus proteínas diana mediante la adición de grupos fosfato al sustrato proteico. Las quinasas juegan un papel esencial en muchos procesos fisiológicos incluyendo la división celular, la diferenciación, la homeostasis celular y la transducción de señales. Las quinasas pueden subdividirse por su objetivo en serina/treonina quinasas y tirosina quinasas. Las tirosina quinasas se subdividen además en tirosina quinasas receptoras y tirosina quinasas no receptoras. Los miembros de la familia de la quinasa Janus (JAK) de mamíferos son tirosina quinasas no receptoras.

La familia JAK tiene cuatro miembros; JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan universalmente, mientras que la expresión JAK3 se limita a células hematopoyéticas. La familia JAK está involucrada en la transducción de señales intracelulares de > 70 citocinas diferentes. Las citoquinas se unen a sus receptores de la superficie celular dando como resultado la dimerización del receptor y posterior activación/fosforilación de las tirosina quinasas JAK. Las JAK están constitutivamente asociados con el receptor o son reclutadas sobre la unión de citoquinas. Los restos de tirosina específicos en el receptor, después se fosforilan por JAK activadas y sirven como sitios de acoplamiento para proteínas STAT. Las STAT se fosforilan por JAK, se dimerizan, se translocatan al núcleo donde se unen los elementos de ADN específicos y activan la transcripción de genes. Señales de JAK1 en combinación con todas las isoformas de JAK de una manera dependiente de citocina.

Las JAK son esenciales para múltiples funciones fisiológicas. Esto se ha demostrado usando modelos de ratón genéticamente modificados que son deficientes en JAK específicos. ratones Jak1$^{-/-}$ mueren perinatalmente, mientras que los ratones Jak2$^{-/-}$ tienen deficiencias en la eritropoyesis y mueren alrededor del día E12. Los ratones Jak3$^{-/-}$ son viables, pero tienen un fenotipo SCID con deficiencias en las células T, células B y células NK. Los ratones TYK2$^{-/-}$ presentan características del síndrome hiper IgE. Estos fenotipos demuestran los papeles esenciales y no redundantes de la actividad JAK in vivo (K. Ghoreschi, A. Laurence, J. J. O'Shea, Immunol. Rev. 228, 273 (2009)).

Además, las mutaciones en las enzimas JAK se han asociado con enfermedades en los seres humanos. Las mutaciones inactivantes en JAK3 (o el receptor de citoquina de cadena gamma común afín) causan un fenotipo severo de SCID (J. J. O'Shea, M. Pesu, D. C. Borie, P. S. Changelian, Nat. Rev. Drug Discov. 3, 555 (2004)). Las deleciones de TYK2 dan como resultado un síndrome hiper-IgG y un mayor riesgo de infección (Y. Minegishi et al., Immunity. 25, 745 (2006)). No se han notificado mutaciones inactivadoras para JAK1 o JAK2, consistente con los datos de ratones que demuestra que ratones deficientes en JAK1 y JAK2 no son viables. Sin embargo, se han identificado varias mutaciones que dan como resultado JAK2 constitutivamente activo, dando como resultado enfermedades mieloproliferativas y confirmando el papel central de JAK2 en la hematopoyesis (Abdel-Wahab, Curr. Opin. Hematol. 18, 117 (2011)). JAK2 es el único miembro de la familia JAK implicado en la transducción de señales de las citocinas hematopoyéticas críticas IL-3, GMCSF, EPO y TPO.

La riqueza de datos genéticos de ratón y de seres humanos que demuestran un papel central para la actividad quinasa JAK en la enfermedad autoinmune, hematopoyesis y oncología ha sido apoyada por el uso de inhibidores pan-JAK en ensayos clínicos para enfermedades autoinmunes y neoplasias (Seek Ghoreishi, et al., Immunol. Rev. 228, 273 (2009), *y* A. Quintas-Cardama, H. Kantarjian, J. Cortes, S. Verstovsek, Nat. Rev. Drug Discov. 10, 127 (2011)). Sin embargo, se han reportado varios eventos adversos que pueden asociarse con la inhibición de la señalización de JAK2, tal como anemia, neutropenia y trombocitopenia. Por lo tanto, se requieren agentes nuevos o mejorados que inhiben selectivamente la actividad de JAK1 pero la actividad de JAK2 de sobra para el tratamiento de varias enfermedades humanas con un índice terapéutico mejorado.

Se ha acumulado una cantidad considerable de literatura que vincula la vía Jak / STAT a diversas enfermedades y trastornos incluyendo trastornos hiperproliferativos y cáncer tales como leucemia y linfomas, trastornos inmunológicos e inflamatorios tales como rechazo de trasplante, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergias, artritis reumatoide, diabetes tipo I, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple.

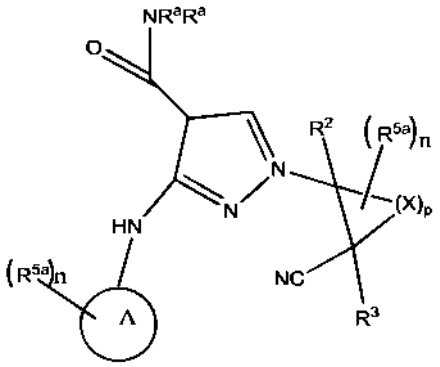
El documento WO 2010/014453 se refiere a arilamino-1*H*-pirazol-4-carboxamidas sustituidas encontradas útiles como inhibidores de JAK.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos novedosos que son inhibidores de JAK. La invención también proporciona los compuestos novedosos para el uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos mediados con JAK, así como composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I o sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:



I

R^a y **R**^{4} se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4};
n es 0, 1, 2, 3 o 4;
p es 2, 3 o 4;
X es independientemente elegidos entre C, N, S y O, en donde al menos uno **X** es distinto de carbono;
A se elige entre arilo y heteroarilo;
R^2 y **R**^{3} cada uno de se selecciona independientemente entre:

hidrógeno,
halógeno,
alquilo C_{1-10},
alquenilo C_{2-10},
heteroalquilo C_{1-10},
arilalquilo C_{0-10}alquilo C_{0-10},
cicloalquilo C_{3-8}alquilo $_{0-10}$,
heteroarilalquilalquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquilo C_{0-10},

en donde cada uno de **R**^{2} y **R**^{3} se sustituyen independientemente con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes **R**^{5a}; **R**^{5a} se selecciona entre:

hidrógeno,
halógeno,
alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{1-10}alquilo C_{0-10},
heteroalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{1-10}alquilo C_{0-10},
alquenil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
alquinil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
arilalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
arilalquenil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
arilalquinil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
cicloalquil C_{0-10} alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{3-8}alquilo C_{0-10},
heteroarilalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
alquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{1-10}alquilo C_{0-10},
heteroalquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{1-10}alquilo C_{0-10},
alquenil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{2-10}alquilo C_{0-10},
heteroalquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{1-10}alquilo C_{0-10},
arilalquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{0-10}alquilo C_{0-10},
cicloalquil (C_{3-8})alquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heteroarilalquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{0-10}alquilo C_{0-10},
(alquil (C_{0-10}))$_{1-2}$aminocarboniloxi,
heteroalquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
arilalquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
cicloalquil (C_{3-8})alquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
heteroarilalquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
heterocicloalquil (C_{3-8})alquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
alquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{1-10}alquilo C_{0-10},

heteroalquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil (C_{0-10})alquilo C_{0-10},
cicloalquil C_{3-8}alquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{0-10}alquilo C_{0-10},
arilalquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heteroarilalquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{0-10}alquilo C_{0-10},
alquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{1-10}alquilo C_{0-10},
heteroalquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{1-10}alquilo C_{0-10},
cicloalquil C_{3-8}alquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10},
arilalquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heteroarilalquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10},
-CO_2(alquilo C_{0-10})
-(alquil C_{0-10})CO_2H,
Oxo (=O),
alquilsulfonilo C_{1-10},
heteroalquilsulfonilo C_{1-10},
cicloalquilsulfonilo (C_{3-8}),
cicloheteroalquilsulfonilo (C_{3-8}),
heteroarilsulfonilo,
alquilsulfonilo,
aminosulfonilo,
-SO_2N(alquilo C_{1-6})$_{1-2}$,
-SO_2alquilo C_{1-6},
-SO_2CF_3,
-SO_2CF_2H,
alquilsulfinilo C_{1-10},
amino,
(alquil C_{0-10})$_{1-2}$amino,
acilamino C_{1-4}alquilo C_{0-10},
hidroxi,
alquilalcoxi C_{0-10},
ciano,
alquilciano C_{1-6} y
haloalquilo C_{1-6};

en donde $\mathbf{R^{5a}}$ se sustituye cada uno opcionalmente con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, $\mathbf{R^6}$, se selecciona independientemente entre:

halógeno,
alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{1-10}alquilo C_{0-10},
heteroalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{1-10}alquilo C_{0-10},
alquenil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
arilalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
arilalquenil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
arilalquinil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
cicloalquil C_{3-8}alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heteroarilalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
alquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{1-10}alquilo C_{0-10},
alquenil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{2-10}alquilo C_{0-10},
heteroalquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{1-10}alquilo C_{0-10},
arilalquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{0-10}alquilo C_{0-10},
cicloalquil (C_{3-8})alquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heteroarilalquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{0-10}alquilo C_{0-10},
(alquil (C_{0-10}))$_{1-2}$aminocarboniloxi, arilalquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
cicloalquil (C_{3-8})alquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
heteroarilalquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
heterocicloalquil (C_{3-8})alquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
alquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{1-10}alquilo C_{0-10},
cicloalquil C_{3-8}alquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{0-10}alquilo C_{0-10},
arilalquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heteroarilalquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{0-10}alquilo C_{0-10},
alquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{1-10}alquilo C_{0-10},
cicloalquil C_{3-8}alquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10},

arilalquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heteroarilalquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10},
-CO_2(alquilo C_{0-10}),
-(alquil C_{0-10})CO_2H,
Oxo (=O),
alquilsulfonilo C_{1-10},
heteroalquilsulfonilo C_{1-10},
cicloalquilsulfonilo (C_{3-8}),
cicloheteroalquilsulfonilo (C_{3-8}),
heteroarilsulfonilo,
arilsulfonilo,
aminosulfonilo,
-SO_2N(alquilo C_{1-6})$_{1-2}$,
-SO_2alquilo C_{1-6},
-SO_2CF3,
-SO_2CF_2H,
alquilsulfinilo C_{1-10},
-OSi (C_6H_{15})amino,
(alquil C_{0-10})$_{1-2}$amino,
-(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$N(alquilo C_{0-10})$_{1-2}$
acilamino C_{0-4}alquilo C_{0-10},
hidroxi,
alcoxi C_{1-10},
ciano y
haloalquilo C_{1-6}; y
R^6 está opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente elegidos entre hidroxi, alcoxi (C_{1-6}), halógeno, CO_2H, -alquill (C_{0-6})CN, -O(C=O)alquilo C_1-C_6, NO_2, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, -N-C(O)Oalquilo (C_{0-6}), alquilsulfonilo C_{1-10}, heteroalquilsulfonilo C_{1-10},
oxo (O=), cicloalquilsulfonilo (C_{3-8}), cicloheteroalquilsulfonilo (C_{3-8}), heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, -SO_2N(alquilo C_{1-6})$_{0-2}$, -SO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2CF_3, -SO_2CF_2H,
-alquilsulfinilo C_{1-10}, -O-Si, -OSi(C_6H_{15}), -O($_{0-1}$)haloalquilo (C_{1-10}) y NH_2.

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes compuestos, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos:

terc-butil-4-[4-(aminocarbonil)-3-anilino-1*H*-pirazol-1-il]-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-[4-(aminocarbonil)-3-anilino-1*H*-pirazol-1-il]-3-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
(3S,4R)-4-[4-(aminocarbonil)-3-anilino-1*H*-pirazol-1-il]-3-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
(3S,4S)-4-[4-(aminocarbonil)-3-anilino-1*H*-pirazol-1-il]-3-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
(3R,4R)-4-[4-(aminocarbonil)-3-anilino-1*H*-pirazol-1-il]-3-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
terc-butil-3-[4-(aminocarbonil)-3-anilino-1*H*-pirazol-1-il]-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-3-[4-(aminocarbonil)-3-anilino-1*H*-pirazol-1-il]-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
(3S,4R)-3-[4-(aminocarbonil)-3-anilino-1*H*-pirazol-1-il]-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
terc-butil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
4-(4-carbamoil-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-3-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
(3R,4S)-*terc*-butil-4-(4-carbamoil-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
4-(4-carbamoil-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-3-cianopiperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-*terc*-butilo,
1-4-cianopiperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianopiperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianopiperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-3-cianopiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4R)-3-cianopiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4S)-3-cianopiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3,3-Dimetilbutil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 3,3-dimetilbutilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 3,3-dimetilbutilo,
2,2,2-Trifluoro-1-metiletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo,
2-fluoroetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoroetilo,

(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoroetilo,
3-fenilpropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-fenilpropilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-fenilpropilo,
(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-morfolin-4-iletilo,
(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-morfolin-4-iletilo,
(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-morfolin-4-iletilo,
oxetan-3-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de oxetan-3-ilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de oxetan-3-ilo,
2-ciano-2-metilpropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-ciano-2-metilpropilo,
(3S,4S)-4-4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-ciano-2-metilpropilo,
(1-metilpiperidin-4-il)metil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,
(1-aminociclopropil)metil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de (1-aminociclopropil)metilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de (1-aminociclopropil)metilo,
(1-metilciclopropil)metil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il} -3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato (1-metilciclopropil)metilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato (1-metilciclopropil)metilo,
2-metilpropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metilpropilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metilpropilo,
ciclopentil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclopentilo,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclopentilo,
bencil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de bencilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de bencilo,
tetrahidro-2*H*-piran-4-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
tetrahidro-2*H*-piran-4-il (3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
tetrahidro-2*H*-piran-4-il (3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-ciclopropiletil-4-4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-ciclopropiletilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-ciclopropiletilo,
2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo,
2,2-difluoroetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo,
ciclohexil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclohexilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclohexilo,
2,2-dimetilpropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo,

2-pirrolidin-1-iletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato, (3R, 4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-pirrolidin-1-iletilo,
(3S, 4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-pirrolidin-1-iletilo,
2,2-difluoro-3-hidroxipropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoro-3-hidroxipropilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoro-3-hidroxipropilo,
3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato;
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il} -3-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo,
2-(dimetilamino)etil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo,
etil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de etilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de etilo,
2-(4-metilpiperazin-1-il)etil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo,
tetrahidrofurano-3-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo,
1-metilpiperidin-4-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 1-metilpiperidin-4-ilo,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 1-metilpiperidin-4-ilo,
2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propilo,
2,2,2-trifluoroetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo,
(3S,4S)-4-{4-rbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo,
2-metoxietil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo,
ciclopropilmetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato, (3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclopropilmetilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclopropilmetilo,
2-fluoro-1-(fluorometil)etil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo,
3-metoxipropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-metoxipropilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-metoxipropilo,
(3-metiloxetan-3-il)metil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de (3-metiloxetan-3-il)metilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de (3-metiloxetan-3-

il)metilo,
but-3-in-1-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de but-3-in-1-ilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de but-3-in-1-ilo,
1-ciclopropiletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 1-ciclopropiletilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 1-ciclopropiletilo,
2-feniletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-feniletilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-feniletilo,
2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,
2-etoxi-2-oxoetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo,
[1-(cianometil)ciclopropil]metil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il} -3-cianopiperidin-1-carboxilato de [1-(cianometil)ciclopropil]metilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il} -3-cianopiperidin-1-carboxilato de [1-(cianometil)ciclopropil]metilo,
but-3-in-1-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de but-3-in-1-ilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de but-3-in-1-ilo,
2-ciclopropiletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-ciclopropiletilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-ciclopropiletilo,
2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo,
2,2,2-trifluoro-1-metiletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo,
etil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de etilo,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de etilo,
(3-metiloxetan-3-il)metil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de (3-metiloxetan-3-il)metilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de (3-metiloxetan-3-il)metilo,
ciclopropilmetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato, (3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclopropilmetilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclopropilmetilo,
2-fluoro-1-(fluorometil)etil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo,
2-feniletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-feniletilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-feniletilo,
ciclopentil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclopentilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclopentilo,
2,2-dimetilpropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-

dimetilpropilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo,
tetrahidrofurano-3-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo,
bencil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de bencilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de bencilo,
2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propilo,
2-metoxietil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato, (3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo,
3-fenilpropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-fenilpropilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-fenilpropilo,
2-metilpropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metilpropilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metilpropilo,
oxetan-3-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de oxetan-3-ilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de oxetan-3-ilo,
2-fluoroetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoroetilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoroetilo,
2-etoxi-2-oxoetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo,
tetrahidro-2*H*-piran-4-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
tetrahidro-2*H*-piran-4-il (3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
tetrahidro-2*H*-piran-4-il (3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
ciclohexil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclohexilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclohexilo,
(1-metilciclopropil)metil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato (1-metilciclopropil)metilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato (1-metilciclopropil)metilo,
3-metoxipropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-metoxipropilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-metoxipropilo,
[1-(cianometil)ciclopropil]metil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de [1-(cianometil)ciclopropil]metilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de [1-(cianometil)ciclopropil]metilo,
2,2-difluoroetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo,
2,2,2-trifluoroetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-

trifluoroetilo,
2,2-difluoro-3-hidroxipropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoro-3-hidroxipropilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoro-3-hidroxipropilo,
1-ciclopropiletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato, (3R,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 1-ciclopropiletilo,
(3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 1-ciclopropiletilo,
2-ciano-2-metilpropil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-ciano-2-metilpropilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-ciano-2-metilpropilo,
2,2,2-trifluoro-1-metiletil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-carboxilato de 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo,
2-fluoro-1-(fluorometil)etil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo,
(1-metilciclopropil)metil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de (1-metilciclopropil)metilo,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de (1-metilciclopropil)metilo,
1-ciclopropiletil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 1-ciclopropiletilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 1-ciclopropiletilo,
2,2-difluoro-3-hidroxipropil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoro-3-hidroxipropilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoro-3-hidroxipropilo,
3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo,
etil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato, (3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de etilo, (3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de etilo,
2-metilpropil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il[-4-cianopiperidin-1-carboxilato, (3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metilpropilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metilpropilo,
2,2,2-trifluoroetil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo,
2-fluoroetil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoroetilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoroetilo,
2,2-dimetilpropil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo,
ciclopropilmetil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato, (3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclopropilmetilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclopropilmetilo,
bencil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato, (3S,4R)-3-{4-

carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de bencilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de bencilo,
2-metoxietil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo,
2-etoxi-2-oxoetil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo,
tetrahidro-2*H*-piran-4-il-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il} -4-cianopiperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il} -4-cianopiperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo,
2-(dimetilamino)etil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo,
2-morfolin-4-iletil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-morfolin-4-iletilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-morfolin-4-iletilo,
[1-(cianometil)ciclopropil]metil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de [1-(cianometil)ciclopropil]metilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de [1-(cianometil)ciclopropil]metilo,
oxetan-3-il-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de oxetan-3-ilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de oxetan-3-ilo,
(3-metiloxetan-3-il)metil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il} -4-cianopiperidin-1-carboxilato de (3-metiloxetan-3-il)metilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il} -4-cianopiperidin-1-carboxilato de (3-metiloxetan-3-il)metilo,
2-ciclopropiletil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-ciclopropiletilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-ciclopropiletilo,
2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propilo,
(3R, 4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propilo,
2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propilo,
(3R, 4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propilo,
2,2-difluoro-3-hidroxipropil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoro-3-hidroxipropilo,
(3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoro-3-hidroxipropilo,
2,2,2-trifluoro-1-metiletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo,
(3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo,
1-[4-ciano-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-ciano-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,

1-[(3R,4S)-4-ciano-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-ciano-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-ciano-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-ciano-1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-ciano-1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-ciano-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-ciano-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4R)-4-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4S)-4-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-ciano-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida
1-[(3R,4S)-4-ciano-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[(4-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4R)-4-ciano-1-[(4-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4S)-4-ciano-1-[(4-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-ciano-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-ciano-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[(3-metoxiciclobutil)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4R)-4-ciano-1-[(3-metoxiciclobutil)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4S)-4-ciano-1-[(3-metoxiciclobutil)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4R)-4-ciano-1-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4S)-4-ciano-1-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-{[3-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclobutil]metil}piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-ciano-1-{[3-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclobutil]metil}piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-ciano-1-{[3-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclobutil]metil}piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-(ciclobutilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-ciano-1-(ciclobutilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-ciano-1-(ciclobutilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(4-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4R)-4-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4S)-4-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(4-ciano-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4R)-4-ciano-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4S)-4-ciano-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4R)-4-ciano-1-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4S)-4-ciano-1-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4R)-4-ciano-1-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4S)-4-ciano-1-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[(2-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4R)-4-ciano-1-[(2-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4S)-4-ciano-1-[(2-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,

1-{4-ciano-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4R)-4-ciano-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4S)-4-ciano-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4R)-4-ciano-1-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4S)-4-ciano-1-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-ciano-1-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-ciano-1-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[3-ciano-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4R)-3-ciano-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4S)-3-ciano-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[3-ciano-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4R)-3-ciano-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4S)-3-ciano-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3-ciano-1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4R)-3-ciano-1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4S)-3-ciano-1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[3-ciano-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4R)-3-ciano-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4S)-3-ciano-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamde,
1-{3-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4R)-3-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4S)-3-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[3-ciano-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4R)-3-ciano-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4S)-3-ciano-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4R)-3-ciano-1-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4S)-3-ciano-1-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[3-ciano-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4R)-3-ciano-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4S)-3-ciano-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(3-metoxiciclobutil)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4R)-3-ciano-1-[(3-metoxiciclobutil)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4S)-3-ciano-1-[(3-metoxiciclobutil)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4R)-3-ciano-1-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4S)-3-ciano-1-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4R)-3-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4S)-3-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4R)-3-ciano-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4S)-3-ciano-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4R)-3-ciano-1-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4S)-3-ciano-1-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(2-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4R)-3-ciano-1-[(2-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4S)-3-ciano-1-[(2-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4S)-3-ciano-1-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,

1-{(3R,4R)-3-ciano-1-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4R)-3-ciano-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4S)-3-ciano-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4R)-3-ciano-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4S)-3-ciano-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3R,4R)-3-ciano-1-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4S)-3-ciano-1-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[3-ciano-1-(ciclobutilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4R)-3-ciano-1-(ciclobutilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-ciano-1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-ciano-1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[(4-metil-1,3-oxazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4R)-4-ciano-1-[(4-metil-1,3-oxazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(3S,4R,3R,4S)-4-ciano-1-[(4-metil-1,3-oxazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4S)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4R)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4S)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4R)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4R)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4S)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4S)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4R)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4S)-4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4R)-4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4R)-4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4S)-4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-((trifluorometil)sulfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4R)-4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-((trifluorometil)sulfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida
1-((3R,4S)-4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-((trifluorometil)sulfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4S)-4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida, 1-((3R,4R)-4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4R)-4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4S)-4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4S)-4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4R)-4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4S-4-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4R)-4-ciano-tetrahidri>2H-piran-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4R)-4-ciano-tetrahidri>2H-piran-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,

1-((3R,4S)-4-ciano-tetrahidri>2H-piran-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4S)-4-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4R)-4-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(4-clorofenil)amino]-1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(3,4-diclorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(3,4-diclorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(3,4-diclorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(7-cloroquinolin-3-il)amino]-1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(7-cloroquinolin-3-il)amino]-1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(7-cloroquinolin-3-il)amino]-1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(1-metoxi-1-metiletil)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(3-metiloxetan-3-il)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(3-metiloxetan-3-il)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(1-metoxi-1-metiletil)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(3-metiloxetan-3-il)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(1-metoxi-1-metiletil)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(3-metiloxetan-3-il)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(6-cloropiridin-3-il)amino]-1-[(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,

3-[(6-cloropiridin-3-il)amino]-1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(6-cloropiridin-3-il)amino]-1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(difluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(difluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(difluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(dimetilcarbamoil)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(dimetilcarbamoil)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(dimetilcarbamoil)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(4-cianofenil)amino]-1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(4-cianofenil)amino]-1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(4-cianofenil)amino]-1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-Ciano-6-metiltetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4S,6R)-4-Ciano-6-metiltetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4R,6R)-4-Ciano-6-metiltetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4R,6S)-4-Ciano-6-metiltetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4S,6S)-4-Ciano-6-metiltetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4S,6R)-4-Ciano-6-metiltetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4S,6S)-4-Ciano-6-metiltetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4R,6R)-4-Ciano-6-metiltetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4R,6S)-4-Ciano-6-metiltetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(3-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4R)-3-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4S)-3-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4R)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorophcnil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4S)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxa-mide,
1-((3R,4S)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4R)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3S,4R)-4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4S)-4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida
1-(4-Ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3R,4R)-4-Ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida y

1-((3S,4S)-4-Ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida.

La invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I, y compuestos de fórmula I para uso use en el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por JAK.

La invención se describe usando las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa.

"Acilo" significa un radica -C(O)R en donde R es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, etc.

"Acilamino" significa un radical -NRR' en donde R es H, OH o alcoxi y R' es acilo, como se define en el presente documento.

Como se usa en el presente documento excepto en donde se indique, "alquilo" pretende incluir tanto grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena ramificada como lineal, que incluyen todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Las abreviaturas comúnmente usadas para grupos alquilo se usan a lo largo de la memoria descriptiva, por ejemplo, metilo puede representarse por "Me" o CH_3, etilo puede representarse por "Et" o CH_2CH_3, propilo puede representarse por "Pr" o $CH_2CH_2CH_3$, butilo puede representarse por "Bu" o $CH_2CH_2CH_2CH_3$, etc. "alquilo C_{1-6}" (o "alquilo C_1-C_6") por ejemplo, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, que incluyen todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Alquilo C_{1-6} incluye todos los isómeros de hexil alquilo y pentil alquilo así como n-, iso-, sec- y t-butilo, n- y isopropilo, etilo y metilo. "alquilo C_{1-4}" significa n-, iso-, sec- y t-butilo, n- y isopropilo, etilo y metilo. El término "alquileno" se refiere tanto a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena ramificada como lineal, que incluyen todos los isómeros, que tienen el número especificado de carbonos y que tiene dos uniones de cadena extrema terminal. Como ilustración, el término "A-alquileno C_4-B sin sustituir" representa A-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-B. El término "alcoxi" representa un grupo alquilo lineal o ramificado de número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que tiene el número indicado de átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s- y t-butilo, pentilo, hexilo y similares.

"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que tiene el número indicado de átomos de carbono. Preferentemente el alquenilo contiene un doble enlace carbono-carbono y pueden estar presentes hasta cuatro enlaces dobles carbono-carbono no aromáticos. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

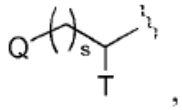
"Alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que tiene el número indicado de átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen, etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo.

"Alcoxi" se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito anteriormente. Alcoxi C_{1-6}, por ejemplo, incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares.

"Alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente en el que uno o más (en particular 1 a 3) átomos de hidrógeno se han reemplazado por grupos alcoxi. Los ejemplos incluyen CH_2OCH_3, $CH_2CH_2OCH_3$ y $CH(OCH_3)CH_3$.

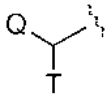
"Aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo amino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos incluyen CH_2NH_2, $CH_2CH_2NHCH_3$ y $CH(N(CH_3)_2)CH_3$.

El término "C_0" como se emplea en expresiones, tales como "alquilo C_{0-6}" significa un enlace covalente directo; o cuando el término aparece al final de un sustituyente, alquilo C_{0-6} significa hidrógeno o alquilo C1-6. De manera similar, cuando un número entero que define la presencia de un cierto número de átomos en un grupo es igual a cero, significa que los átomos adyacentes a la misma están conectados directamente por un enlace. Por ejemplo, en la estructura



,

en donde s es un número entero igual a cero, 1 o 2, la estructura es



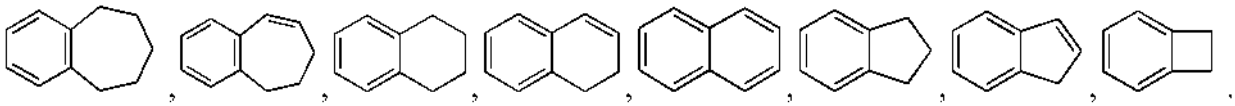
cuando s es cero.

La expresión "cicloalquilo C_{3-8}" (o "cicloalquilo C_3-C_8") significa un anillo cíclico de un alcano que tiene de tres a ocho átomos de carbono en total (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo). Las expresiones "cicloalquilo C_{3-7}", "cicloalquilo C_{3-6}", "cicloalquilo C_{5-7}" y similares tienen significados análogos.

El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (como alternativa se denomina como fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I)).

El término "arilo" se refiere a sistemas de anillo mono y policarbocíclicos aromáticos, en donde los anillos carbocíclicos individuales en los sistemas de polianillo se condensan o se unen entre sí a través de un enlace sencillo. Los grupos arilo adecuados arilo incluyen fenilo, naftilo, 2,3-dihidro-1*H*-indenilo y bifenilo.

El término "carbociclo" (y variaciones del mismo, tales como "carbocíclico" o "carbociclilo") como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a (i) a un anillo saturado o insaturado, monocíclico, C_3 a C_8, o (ii) un sistema de anillo saturado o insaturado, bicíclico C_7 a C_{12}. Cada anillo en (ii) es independiente de, se condensa a, el otro anillo, y cada anillo es saturado o insaturado. El carbociclo puede unirse al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono que da como resultado un compuesto estable. Los carbociclos bicíclicos condensados son un subconjunto de los carbociclos; es decir, la expresión "carbociclo bicíclico condensado" generalmente se refiere a un sistema de anillo bicíclico de C_7 a C_{10} en el que cada anillo está saturado o sin saturar y dos átomos de carbono adyacentes se comparten por cada uno de los anillos en el sistema de anillos. Un carbociclo bicíclico fusionado en el que un anillo está saturado y el otro está saturado es un sistema de anillo bicíclico saturado. Un carbociclo bicíclico fusionado en el que un anillo es benceno y el otro es saturado es un sistema de anillo bicíclico insaturado. Un carbociclo bicíclico fusionado en el que un anillo es benceno y el otro es insaturado es un sistema de anillo bicíclico insaturado. Los anillo carbocíclicos saturados también se denominan anillos cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, etc. A menos que se indique otra cosa, el carbociclo está sin sustituir o sustituido con alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{1-6}, alquinilo C_{1-6}, arilo, halógeno, NH_2 u OH. Un subconjunto de los carbociclos bicíclicos insaturados fusionados son aquellos carbociclos bicíclicos en los que un anillo es un anillo de benceno y el otro anillo está saturado o insaturado, con unión a través de cualquier átomo de carbono que da como resultado un compuesto estable. Los ejemplos representativos de este subconjunto incluyen los siguientes:



"Cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo ciano. Los ejemplos incluyen CH_2CN, CH_2CH_2CN y $CH(CN)CH_3$.

"Cicloalquilo" significa un sistema de anillo carbocíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo; dicho sistema de anillo puede ser (a) un carbociclo saturado monocíclico opcionalmente condensado a un benceno o un carbociclo parcialmente insaturado, o (b) un carbociclo saturado bicíclico. Para un sistema bicíclico, dentro de (a) o (b), los anillos se condensan a través de dos átomos de carbono del anillo adyacentes (por ejemplo decalina), en un átomo de carbono del anillo (por ejemplo, espiro[2,2]pentano) o son grupos puenteados (por ejemplo, norbornano). Ejemplos adicionales dentro de los significados anteriores incluyen, pero sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, perhidroindano, decalina, espiro[4,5]decano, biciclo[2.2.2]octano y similares.

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente en donde uno o más (en particular de 1 a 5) átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno, con hasta la completa sustitución de todos los átomos de hidrógeno con grupos halo. Haloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, incluye $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $CHFCH_3$ y similares.

"Heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" representa un sistema de anillo de 3-12 miembros, monocíclico o bicíclico en el que al menos un anillo es no aromático (saturado o parcialmente insaturado) y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N. En un sistema de anillo bicíclico, el segundo anillo puede ser un heteroarilo, heterociclo o un carbociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, y el punto o puntos de unión al resto de la molécula pueden estar en cualquier anillo. "Heterociclilo", por lo tanto, incluye heteroarilos, así como análogos dihidro y tetrahidro de los mismos. La unión de un sustituyente heterociclilo puede ocurrir a través de un átomo de carbono o mediante un heteroátomo.

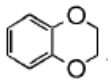
Ejemplos de heterociclos (heterociclilo) incluyen, pero sin limitación, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, 2,3-

dihidrobenzofuranilo, benzo-1,4-dioxanilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidinilo, aziridinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidinilo, metilenodioxibenzoílo, tetrahidrofuranoílo y tetrahidrotienilo y N-óxidos de los mismos.

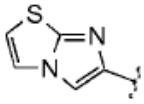
Los heterociclos saturados forman un subconjunto de los heterociclos; es decir, las expresiones "heterocíclico saturado y heterocicloalquilo (C_{3-12})" generalmente se refiere a un heterociclo como se ha definido anteriormente en el que la totalidad del sistema de anillo (ya sea mono o policíclico) es saturado. La expresión "anillo heterocíclico saturado" se refiere a un anillo monocíclico saturado de 4 a 8 miembros o un sistema de anillo bicíclico estable de 7 a 12 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Los ejemplos representativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo y tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranoilo)

Heteroaromáticos de otro subconjunto de los heterociclos; es decir, el término "heteroaromático" (como alternativa "heteroarilo") generalmente se refiere a un heterociclo como se ha definido anteriormente en el que la totalidad del sistema de anillo (y asea mono o policíclico) es un sistema de anillo aromático. La expresión "anillo heteroaromático" se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros o un grupo bicíclico de 7 a 12 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Para un heteroarilo bicíclico solo uno de los anillos necesita ser heteroaromático, el segundo anillo puede ser un heteroaromático o un carbociclo saturado o parcialmente insaturado, aromático, y el punto o los puntos de unión al resto de la molécula pueden estar en cualquier anillo. En el caso de anillos heteroarilo sustituidos que contienen al menos un átomo de nitrógeno (por ejemplo, piridina), tales sustituciones pueden ser las que dan como resultado la formación de N-óxido. Ejemplos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furanilo, tienilo (o tiofenilo), pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzoimidazol, benzopirazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, indazolilo, purinilo, quinolizinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]-pirimidinilo, 5,6-dihidropirrolo[1,2-*b*]pirazolilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-b]pirrolilo, furopiridina y tienopiridina.

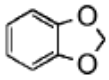
Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, cromanilo, isocromanilo, tetrahidroquinolinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzo-1,4-dioxinilo (es decir,



), imidazo(2,1-b)(1,3)tiazol, (es decir



), y benzo-1,3-dioxolilo (es decir,



). En determinados contextos en el presente documento,

se denomina alternativamente fenilo que tiene como sustituyente metilendioxi unido a dos átomos de carbono adyacentes.

"Hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente en el que uno o más (en particular 1 a 3) átomos de hidrógeno se han reemplazado por grupos hidroxi. Los ejemplos incluyen CH_2OH, CH_2CHOH y $CHOHCH_3$.

"Alquileno", "alquenileno", "alquinileno", "cicloalquileno", "arileno", "heteroarileno" y "heterociclileno" se refieren a un

radical divalente obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, respectivamente, cada uno de los cuales es como se ha definido anteriormente.

A menos que se indique expresamente lo contrario, un anillo "insaturado" es un anillo parcial o totalmente insaturado. Por ejemplo, un "carbociclo C_6 monocíclico insaturado" se refiere a ciclohexeno, ciclohexadieno y benceno.

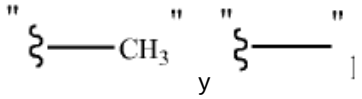
A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en el presente documento son inclusivos. Por ejemplo, un heterociclo descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" significa que el heterociclo puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en cualquier fórmula que representa y describe compuestos de la invención, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Además, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

El término "sustituido" (por ejemplo, como en "arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes...") incluye mono y poli sustitución con un sustituyente nombrado en la medida en que tal sustitución simple o múltiple (incluyendo sustitución múltiple en el mismo sitio) esté permitida químicamente.

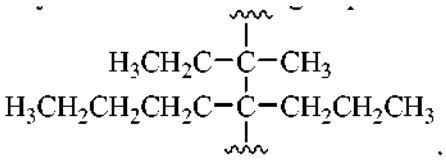
El término "oxi" significa un átomo de oxígeno (O). El término "tio" significa un átomo de azufre (S). El término "oxo" significa "=O". El término "carbonilo" significa "C=O".

Las representaciones estructurales de compuestos que tienen sustituyentes que terminan con un grupo metilo pueden mostrar el grupo metilo terminal, ya sea usando los caracteres "CH_3", por ejemplo "-CH_3" o usando una línea recta que representa la presencia del grupo metilo, por ejemplo " ", es decir,



tiene significados equivalentes.

Para definiciones de variables que contienen términos que tienen términos repetidos, por ejemplo, $(CR^iR^j)_r$, en donde r es el número entero 2, R^i es una variable definida y R^j es una variable definida, el valor de R^i puede diferir en cada caso en el que ocurre, y el valor de R^j puede diferir en cada caso en el que ocurre. Por ejemplo, si R^i y R^j se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo y butilo, entonces $(CR^iR^j)_2$ puede ser



En una realización de la invención, $\mathbf{R}^a$ es hidrógeno, etilo, propilo, butilo, pentilo o metilo. En una variante de esta realización, $\mathbf{R}^a$ es hidrógeno o metilo. En otra variante, $\mathbf{R}^a$ es hidrógeno.

En una realización de la invención $\mathbf{R}^4$ es hidrógeno, etilo, propilo, butilo, pentilo o metilo. En una variante de esta realización, $\mathbf{R}^4$ es hidrógeno. En otra variante, $\mathbf{R}^4$ es metilo o propilo.

En una realización, $\mathbf{R}^5$ es arilo o heteroarilo, en donde $\mathbf{R}^5$ está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, $\mathbf{R}^{5a}$.

En una realización $\mathbf{R}^5$ se elige entre: furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzoimidazol, benzopirazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, indazolilo, purinilo, quinolizinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, 5,6-dihidropirrolo[1,2-*b*]pirazolilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]pirrolilo, furopiridina, tienopiridina, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, cromanilo, isocromanilo, tetrahidroquinolinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzo-1,4-dioxinilo, imidazo(2,1-*b*)(1,3)tiazol y benzo-1,3-dioxolilo, fenilo, indenilo y naftalenilo.

En otra realización, $\mathbf{R}^5$ se elige entre: fenilo, 1,3-dihidro-2*H*-isoindol, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2,3-dihidro-1-

benzofuranilo, dihidro-1*H*-indenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3,dihidro-1H-isoindolilo y benzo[b]tiofeno, en donde $\mathbf{R}^5$ está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, $\mathbf{R}^{5a}$.

En otra realización, $\mathbf{R}^5$ se elige entre: fenilo, piridinilo, quinolinilo y isoquinolinilo, en donde $\mathbf{R}^5$ está sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, $\mathbf{R}^{5a}$.

En una realización, Cada uno de $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^3}$ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-10}, halógeno, alquenilo C_{2-10}, arilalquilo C_{0-10}alquilo C_{0-10}, heterocicloalquil (C_{3-8})alquilo C_{0-10}, cicloalquil C_{3-8}alquilo C_{0-10} y heteroarilalquilo C_{0-10}, en donde cada uno de R^1, R^2, y R^3 se sustituyen independientemente con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes $\mathbf{R}^{5a}$.

En otra realización, $\mathbf{R}^1$ y $\mathbf{R}^3$ se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C_{1-10}, heterocicloalquilo (C_{3-8})alquilo C_{0-10} y cicloalquil C_{3-8}alquilo C_{0-10},en donde cada uno de $\mathbf{R}^1$ y $\mathbf{R}^3$ se sustituyen independientemente con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes $\mathbf{R}^{5a}$.

En otra realización, $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^3}$ se seleccionan entre hidrógeno y alquilo C_{1-10}, en donde cada uno de $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^3}$ se sustituyen independientemente con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes $\mathbf{R^{5a}}$.

En otra realización de la invención, $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^3}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *terc*-butilo, isopropilo, dimetilpropilo, dimetilbutilo, y *terc*-butilmetilo y ciclobutilo. En una variante de esta realización, $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^3}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo.

En una realización, $\mathbf{R^{5a}}$ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, alquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}C_{1-10}$alquilo C_{0-10}, heteroalquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{1-10}alquilo C_{0-10}, alquinil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10}, alquenil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10}, arilalquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10}, arilalquenil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}C_{2-10}$alquilo C_{0-10}, arilalquinil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10}, cicloalquil C_{3-8}alquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10}, heteroarilalquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10}, heterocicloalquil (C_{3-8})alquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10}, alquil$(carbonil)_{0-1}$oxi C_{1-10}alquilo C_{0-10}, (alquil $(C_{0-10}))_{1-2}$aminocarboniloxi, alquilamino$(oxi)_{0-1}$carbonil C_{1-10}alquilo C_{0-10}, alquil$(oxi)_{0-1}$carbonilamino C_{1-10}alquilo C_{0-10}, $-CO_2$(alquilo C_{0-10}), -(alquil C_{0-10})CO_2H, Oxo (=O), alquilsulfonilo C_{0-10}, heteroalquilsulfonilo C_{1-10}, cicloalquilsulfonilo C_{3-8}, cicloheteroalquilsulfonilo C_{3-8}, heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, $-SO_2N$(alquilo $C_{1-6})_{1-2}$, $-SO_2$alquilo C_{1-6}, $-SO_2CF_3$, $-SO_2CF_2H$, alquilsulfinilo C_{1-10}, amino, (alquil $C_{0-10})_{1-2}$amino, hidroxi, alquilalcoxi C_{0-10}, ciano, alquilciano C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; en donde cada $\mathbf{R}^{5a}$ se sustituye opcionalmente con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, $\mathbf{R}^6$.

En una realización, $\mathbf{R}^{5a}$ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, alquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{1-10}alquilo C_{0-10}, heteroalquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{1-10}alquilo C_{0-10}, alquinil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10}, arilalquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10}, cicloalquil C_{3-8}alquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10}, heteroarilalquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10}, heterocicloalquil (C_{3-8})alquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10}, alquilamino$(oxi)_{0-1}$carbonil C_{1-10}alquilo C_{0-10}, Oxo (=O), alquilsulfonilo C_{0-10}, $-SO_2N$(alquilo $C_{1-6})_{1-2}$, $-SO_2CF_3$, amino, (alquil $C_{0-10})_{1-2}$ amino, alquilalcoxi C_{0-10}, ciano, alquilciano C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}; en donde cada $\mathbf{R}^{5a}$ se sustituye opcionalmente con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, $\mathbf{R}^6$.

En una realización, $\mathbf{R}^{5a}$ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, alquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{1-10}alquilo C_{0-10}, heteroalquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}C_{1-10}$alquilo C_{0-10}, alquinil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10}, arilalquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10}, cicloalquil C_{3-8}alquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10}, heteroarilalquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10}, heterocicloalquil (C_{3-8})alquil$(oxi)_{0-1}(carbonil)_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10}, alquilamino$(oxi)_{0-1}$carbonil C_{1-10}alquilo C_{0-10}, Oxo (=O), alquilsulfonilo C_{0-10}, $-SO_2CF_3$, amino, alquilalcoxi C_{0-10}, ciano y haloalquilo C_{1-6}; en donde cada $\mathbf{R}^{5a}$ se sustituye opcionalmente con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, $\mathbf{R}^6$.

En una realización de la invención, $\mathbf{R}^{5a}$ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, butiniloxicarbonilo, *terc*-butiloxicarbonilo, 3,3dimetilbutiloxicarbonilo, metiletiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, fenilpropiloxicarbonilo, morfoliniletiloxicarbonilo, oxetaniloxicarbonilo, metilpropiloxicarbonilo, piperidinilmetiloxicarbonilo, ciclopropilmetiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, tetrahidro-2*H*-piraniloxicarbonilo, ciclopropiletiloxicarbonilo, pirrolidiniletiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, dimetilpropiloxicarbonilo, propiloxicarbonilo, piprazininiletiloxicarbonilo, tetrahidrofuranoiloxicarbonilo, piperidiniloxicarbonilo, pirazoliletiloxicarbonilo, metiloxicarbonilo, oxetanilmetiloxicarbonilo, feniletiloxicarbonilo, 2,3-dihidro-1*H*-indeniloxicarbonilo, metiloxicarbonilo, metilpropiloxicarbonilo, pirazinilmetilo, isoxazolilmetilo, 1,3-oxazolilmetilo, pirazolilmetilo, 1,3-tiazolilmetilo, piridinilmetilo, ciclobutilmetilo, tetrahidro-2*H*-piraniletilo, imidazolilmetilo, 4,5-dihidroisoxazolilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, piridazinilmetilo, 4,5-dihidroisoxazolilmetilo, Oxo, metilo, halógeno, trifluorometilo, sulfonilo, (trifluorometil)sulfonilo, metoxi, hidroxietilo, trifluroetilo, metiletilo, (difluorometil)etilo,

tetrahidro-2-H-piranilo, difluorometilo, dimetilaminocarbonilo, ciano y etoxi, en donde $\mathbf{R}^{5a}$ se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes $\mathbf{R}^6$.

En una realización de la invención, $\mathbf{R}^6$, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{1-10}alquilo C_{0-10}, heteroalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{1-10}alquilo C_{0-10}, arilalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10}, cicloalquil C_{3-8}alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10}, heteroarilalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10}, heterocicloalquil (C_{3-8})alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10}, alquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{1-10}alquilo C_{0-10}, cicloalquil C_{3-8}alquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10}, arilalquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10}, heteroarilalquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10}, heterocicloalquil (C_{3-8})alquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10}, $-CO_2$(alquilo C_{0-10}), Oxo, alquilsulfonilo C_{1-10}, heteroalquilsulfonilo C_{1-10}, cicloalquilsulfonilo (C_{3-8}), cicloheteroalquilsulfonilo (C_{3-8}), heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, $-SO_2$alquilo C_{1-6}, amino, (alquil C_{0-10})$_{1-2}$amino, hidroxi, alcoxi C_{1-10}, ciano y haloalquilo C_{1-6}; en donde $\mathbf{R}^6$ se sustituye opcionalmente.

En una realización de la invención, $\mathbf{R}^6$, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{1-10}alquilo C_{0-10}, cicloalquil C_{3-8}alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10}, Oxo, amino, (alquil C_{0-10})$_{1-2}$ amino, hidroxi, alcoxi C_{1-10}, ciano y haloalquilo C_{1-6}; en donde $\mathbf{R}^6$ se sustituye opcionalmente.

En otra realización, $\mathbf{R}^6$ se selecciona independientemente entre: metilo, flúor, trifluorometilo, ciano, amino, dimetilamino, oxo, hidroxilo, metoxi, ciclopropilo, etiloxicarbonilo, ciano, fluorometilo, metiletilhidroxi, etilo y difluorometilo, en donde $\mathbf{R}^6$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre hidrógeno, hidroxi, alcoxi (C_{1-6}), halógeno, CO_2H, -alquill (C_{0-6})CN, -O(C=O)alquilo C_1-C_6, NO_2, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, -N-C(O)Oalquilo (C_{0-6}), alquilsulfonilo C_{1-10}, heteroalquilsulfonilo C_{1-10}, oxo (O=), cicloalquilsulfonilo (C_{3-8}), cicloheteroalquilsulfonilo (C_{3-8}), heteroarilsulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, $-SO_2N$(alquilo C_{1-6})$_{1-2}$, $-SO_2$alquilo C_{1-6}, $-SO_2CF_3$, $-SO_2CF_2H$, -alquilsulfinilo C_{1-10}, -O-Si, -OSi(C_6H_{15}), -O($_{0-1}$)haloalquilo (C_{1-10}) y NH_2.

En una realización, los compuestos de la presente invención son inhibidores selectivos de JAK1 con respecto a JAK2 y JAK3. La determinación de la selectividad relativa para un compuesto dado de inhibición de JAK1 se define como la relación relativa del (valor CI_{50} de JAK2/valor de CI_{50} de JAK1) es al menos 2. Además, la relación relativa del (valor CI_{50} de JAK3/valor CI_{50} de JAK1) es al menos 2.

En otra realización más, para un compuesto dado, las relaciones relativas del (valor CI_{50} de JAK2/valor CI_{50} de JAK1) es al menos 5. En otra realización, la relación relativa del (valor CI_{50} de JAK3/valor CI_{50} de JAK1) es al menos 5.

"Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

"Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o ser humano que se busca por un investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico.

El término "tratamiento" o "tratar" incluye calmar, mejorar, mitigar o reducir de otro modo los signos y síntomas asociados con una enfermedad o trastorno.

El término "composición", como en la composición farmacéutica, pretende incluir un producto que comprende el o los principios activos y el o los ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables) que forman el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más cualquiera de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición realizada mediante la mezcla de un compuesto de fórmula I y excipientes farmacéuticamente aceptables.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa "sin sustituir o sustituido", y por lo tanto, las fórmulas estructurales genéricas descritas en el presente documento abarcan compuestos que contienen el sustituyente opcional especificado así como compuestos que no contienen el sustituyente opcional.

Cada variable se define independientemente cada vez que ocurre dentro de las definiciones genéricas de la fórmula estructural. Por ejemplo, cuando hay más de un sustituyente para arilo/heteroarilo, cada sustituyente se selecciona independientemente en cada aparición, y cada sustituyente puede ser igual o diferente del otro u otros. Como otro ejemplo, para el grupo $-(CR^3R^3)_2-$, cada aparición de los dos grupos R^3 pueden ser iguales o diferentes. Como se usa en el presente documento, a menos que se indique explícitamente lo contrario, cada referencia a un compuesto específico de la presente invención o una fórmula genérica de compuestos de la presente invención está destinada a

incluir el compuesto o compuestos así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Isómeros ópticos - Diastereómeros - Isómeros geométricos - Tautómeros

Los compuestos de fórmula I contienen uno o más centros asimétricos y pueden de esta manera ocurrir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención pretende comprender todas estas formas isoméricas de los compuestos de fórmula I, ya sea como una sola especie o mezclas de las mismas.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos y, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que incluyan tanto isómeros geométricos E como Z.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, denominados como tautómeros. Tal ejemplo puede ser una cetona y su forma de enol conocida como tautómeros de ceto-enol. Los tautómeros individuales así como la mezcla de los mismos están incluidos con compuestos de fórmula I.

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en los compuestos objeto de los Ejemplos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden por lo tanto, ocurrir como "estereoisómeros" incluyendo racematos y mezclas racémicas, mezclas enantioméricas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Los centros asimétricos individuales pueden estar presentes dependiendo de la naturaleza de los varios sustituyentes en la molécula. Cada centro asimétrico producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos isómeros ópticos posibles y diastereoisómeros en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos dentro del alcance de esta invención. Se pretende que la presente invención comprenden todas la formas isoméricas de estos compuestos. Cuando los enlaces al carbono quiral se representan como líneas rectas en las Fórmulas de la invención, se entiende que tanto las configuraciones (R) y (S) del carbono quiral, y por lo tanto los enantiómeros como sus mezclas, están abarcados dentro de la Fórmula. Por ejemplo, La Fórmula I muestra la estructura de la clase de compuestos sin estereoquímica específica. Cuando los compuestos de la presente invención contienen un centro quiral, el término "estereoisómero" incluye tanto enantiómeros como mezclas de enantiómeros, tal como la mezcla específica 50:50 denominada como mezclas racémicas.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto, existir en diferentes formas isoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I) así como sus mezclas, que incluyen mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todas las formas geométricas. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis y trans, así como las mezclas, se abarcan dentro del alcance de la invención.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias químicas físicas por métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizar) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna HPLC quiral.

También es posible que los compuestos de Fórmula (I) puedan existir en diferentes formas tautómeras y todas estas formas están incluidas dentro del alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (que incluyen los de las sales y solvatos de los compuestos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas, que pueden existir incluso en ausencia de carbones asimétricos), formas rotámeras, atropisómeros y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención. (Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis y trans, así como las mezclas, se abarcan dentro del alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención). Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los otros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R

como se ha definido por la *IUPAC* 1974 Recommendations. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco " y similares, se pretende aplicar igualmente a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

En la presente solicitud cuando se nombra un compuesto estereomérico particular usando un "y" en la designación estereomérica, por ejemplo, 1-(2S,3S y 2R,3R)-3-ciclobutan-2-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida, la "y" indica una mezcla racémica de los enantiómeros. Es decir, los enantiómeros individuales no se aíslan individualmente.

Cuando la nomenclatura estereomérica "o", por ejemplo, 1-(2S,3S o 2R,3R)-3-ciclobutan-2-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida, la "o" indica que se consiguió la resolución quiral del racemato en enantiómeros individuales pero no se determinó la actividad óptica real del enantiómero específico.

Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden conseguirse como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología desvelada en el presente documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse por la cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que son derivatizados, si fuese necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de modo que se aíslen los enantiómeros individuales. La separación puede realizarse por métodos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales por métodos convencionales, tales como cromatografía y cristalización fraccional. La reacción de acoplamiento es a menudo la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Después, los derivados diastereoméricos pueden convertirse en los enantiómeros puros por escisión del resto quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede separarse directamente por métodos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, métodos que son bien conocidos en la técnica. Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto puede obtenerse por síntesis estereoselectiva utilizando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida por métodos bien conocidos en la técnica.

Sales

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicos incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Son particularmente preferidas las sales de aminonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas, farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales pueden preparase a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Son particularmente preferidos los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

Se entenderá que, a menos que se indique otra cosa, las referencias al compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id y Ie, subconjuntos de las mismas, realizaciones de la misma, así como compuestos específicos, pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales todas las formas están destinadas a ser incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Tales solvatos están abarcados dentro del alcance de esta invención.

Compuestos etiquetados

En los compuestos de la Fórmula genérica I, los átomos pueden exhibir sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden enriquecerse artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas

adecuadas de los compuestos de fórmula genérica I. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (^{1}H) y deuterio (^{2}H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante encontrado en la naturaleza. El enriquecimiento para el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como, aumentar la semivida *in vivo* o reducir los requerimientos de dosificación o pueden proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos isotópicamente dentro de la Fórmula genérica I pueden prepararse sin experimentación excesiva por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos en el presente documento, usando reactivos y/o intermedios enriquecidos isotópicamente apropiados.

Utilidades

El compuesto de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas pueden usarse para tratar o prevenir varias afecciones o enfermedades mediadas por quinasas Janus, en particular enfermedades o afecciones que pueden mejorarse por la inhibición de una quinasa Janus, tal como JAK1, JAK2 o JAK3. Tales afecciones y enfermedades incluyen:

(1) artritis, que incluyen artritis reumatoide, artritis juvenil y artritis psoriática; (2) asma y otras enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, que incluyen asma crónica, asma tardía, hiperreactividad de las vías respiratorias, bronquitis, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma al polvo, obstrucción recurrente de las vías respiratorias y obstrucción crónica enfermedad pulmonar incluyendo enfisema; (3) enfermedades o trastornos autoinmunes, que incluyen los designados como trastornos autoinmunes de un solo órgano o de una sola célula, por ejemplo tiroides de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmune de anemia perniciosa, encefalomielitis autoinmune, orquitis autoinmune, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmune, oftalmia simpática, miastenia gravis, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa, las designados como que implican un trastorno autoinmunitario sistémico, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerósis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide ampollosa, y enfermedades autoinmunes adicionales, que puede basarse en células B (humorales) o basarse en células T, que incluye síndrome de Cogan, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, alopecia autoinmune, diabetes de tipo I o de aparición juvenil y tiroiditis; (4) cánceres o tumores, que incluye cáncer del tracto alimentario/gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de piel, que incluye tumor de mastocitos y carcinoma de células escamosas, cáncer de pecho y mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, que incluye leucemia mielógena aguda y leucemia mielógena crónica, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer muscular, cáncer óseo, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, melanoma, que incluye melanoma oral y metastático, sarcoma de Kaposi, mielomas, que incluyen mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativo, retinopatía diabética proliferativa y los trastornos asociados a angiogénesis incluyendo tumores sólidos; (5) diabetes, que incluye diabetes tipo I y complicaciones de la diabetes; (6) enfermedades oculares, trastornos o afecciones, que incluyen enfermedades autoinmunes del ojo, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis, que incluye uveítis asociada con la enfermedad de Behcet y uveítis inducida por lente, queratitis, queratitis herpética, queratitis cónica, distrofia corneal epitelial, queratoleucoma, perfingoide ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Grave, síndrome Vogt-Koyanagi-Harada, queratoconjuntivitis seca (ojo seco), flicténula, iridociclitis, sarcoidosis, oftalmopatía endocrina, oftalmiits simpática, conjuntivitis alérgica y neovascularización ocular; (7) inflamaciones intestinales, alergias o afecciones que incluyen enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica y mastocitosis; (8) enfermedades neurodegenerativas incluyendo enfermedad de la motoneurona, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, golpe, neurotoxicidad del glutamato o hipoxia; lesión isquémica/reperfusión en el accidente cerebrovascular, isquemia miocárdica, isquemia renal, ataques cardíacos, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis y arteriosclerosis, hipoxia de órganos y agregación plaquetaria; (9) enfermedades, afecciones o trastornos de la piel, que incluyen dermatitis atópica, eccema, psoriasis, esclerodermia, prurito y otras afecciones pruriginosas; (10) reacciones alérgicas incluyendo anafilaxis, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, urticaria alérgica, angioedema, asma alérgica o reacción alérgica a picaduras de insectos, comida, fármacos o polen; (11) rechazo de trasplante, que incluye el rechazo del trasplante de islotes pancreáticos, rechazo de trasplante de médula ósea, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de trasplante de órganos y células, como médula ósea, cartílago, córnea, corazón, disco intervertebral, islotes, de riñón, limbo, de hígado, de los pulmones, músculo, mioblasto, nervio, páncreas, de piel, intestino delgado o tráquea y xenotrasplante.

En consecuencia, otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediada por JAK. En una realización tales enfermedades incluyen asma y artritis reumatoide.

Intervalos de dosis

La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula I, por supuesto, varían con la

naturaleza y la gravedad de la afección a tratar y con el compuesto particular de fórmula I y su vía de administración. También variará de acuerdo con varios factores, que incluyen la edad, el peso, el estado de salud general, del sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la respuesta del paciente individual. En general, la dosis diaria de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferentemente de 0,01 mg a aproximadamente 10 mg por kg. Por otra parte, puede ser necesario usar dosis fuera de estos límites en algunos casos.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral de seres humanos puede contener de 0,05 mg a 5 g de agente activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 99,95 por ciento de la composición total. Las formas unitarias de dosificación contendrán generalmente entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 0,4 g de un principio activo, normalmente 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 400 mg.

Composiciones farmacéuticas

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mediadas por prostanoides, los compuestos de fórmula I se pueden administrar por vía oral, mediante pulverizador por inhalación, por vía tópica, por vía parenteral o rectalmente, en formulaciones de dosis unitarias que contienen vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables, adjuvantes y vehículos. El término parenteral, como se usa en el presente documento incluye inyecciones, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión. Además del tratamiento de animales de sangre caliente, tales como ratones, ratas, caballos, ganado bovino, ovejas, perros, gatos, etc., el compuesto de la invención es eficaz en el tratamiento de seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas que contienen al principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen al principio activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden dejarse sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y de este modo proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante la técnica descrita en la Patente de los Estados Unidos 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato cálcico o caolina, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde los principios activos se mezclan con disolventes miscibles en agua, tales como propilenglicol, los PEG y etanol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en premezcla con los excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes disgregantes o humectantes pueden ser una fosfatida de origen natural, por ejemplo, lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileno-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilen sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo al principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral, tal como, parafina líquida.

Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes, tales como los mostrados anteriormente y agentes saborizantes pueden añadirse para proporcionar una preparación oral más sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión se ilustran por aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de esta. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano y productos de condensación de los dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensión inyectable acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. También pueden usarse codisolventes, tales como etanol, propilenglicol o polietilenglicoles. Además, se emplean aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden ser útiles ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

Las formas de dosificación para administración inhalada se pueden formular convenientemente como aerosoles o polvos secos. Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para administración inhalada, se prefiere que la sustancia activa esté en una forma reducida en tamaño de partícula, y más preferentemente la forma de tamaño reducido se obtiene o puede obtenerse por micronización.

En una realización, la preparación medicinal está adaptada para su uso con un inhalador de dosis medida presurizado (pMDI) que libera una dosis dosificada de medicamento en cada actuación. La formulación para pMDI puede estar en forma de soluciones o suspensiones en propulsores hidrocarbonados halogenados. El tipo de propulsor que se usa en los pMDI se está cambiando a hidrofluoroalcanos (HFA), también conocidos como hidrofluorocarbonos (HFC). En particular, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) se usan en varios productos de inhalación farmacéutica actualmente comercializados. La composición puede incluir otros excipientes farmacéuticamente aceptables para uso por inhalación, tales como etanol, ácido oleico, polivinilpirrolidona y similares.

Los MDI presurizados normalmente tienen dos componentes. En primer lugar, hay un componente de depósito en el que las partículas de fármaco se almacenan a presión en una forma de suspensión o solución. En segundo lugar, hay un componente de receptáculo usado para sostener y accionar el depósito. Normalmente, un depósito contendrá dosis múltiples de la formulación, aunque también es posible tener depósitos de dosis única. El componente de depósito incluye normalmente una salida de válvula a partir de la cual puede descargarse el contenido del depósito. La medicación en aerosol se dispensa desde el pMDI aplicando una fuerza sobre el componente de depósito para empujarlo dentro del componente del receptáculo, abriendo de este modo la salida de válvula y haciendo que las partículas de medicamento se transporten desde la salida de válvula a través del componente de receptáculo y se descarguen desde una salida del receptáculo. Tras la descarga del depósito, las partículas de medicación se "atomizan", formando un aerosol. Se pretende que el paciente coordine la descarga de la medicación en aerosol con su inhalación, de modo que las partículas de medicamento son arrastradas en el flujo aspiratorio del paciente y transportadas a los pulmones. Normalmente, los pMDI usan propulsores para presurizar el contenido del depósito y para impulsar las partículas de medicamento fuera de la salida del componente de receptáculo. En los pMDI, la formulación se proporciona en forma líquida o en suspensión, y reside dentro del recipiente junto con el propulsor. El propulsor puede tomar diversas formas. Por ejemplo, el propulsor puede comprender un gas comprimido o un gas licuado.

En otra realización, la preparación medicinal se adapta para su uso con un inhalador de polvo seco (DPI). La composición de inhalación adecuada para su uso en DPI comprende nomralmente, partículas del ingrediente activo y partículas de un vehículo farmacéuticamente aceptable. El tamaño de partícula del material activo puede variar de

aproximadamente 0,1 µm a aproximadamente 10 µm; sin embargo, para la administración eficaz al pulmón distal, al menos el 95 por ciento de las partículas de agente activo son de 5 µm o menores. Cada uno de los agentes activos puede estar presente en una concentración del 0,01 - 99 %. Nomralmente, sin embargo, cada uno de los agentes activos está presente en una concentración de aproximadamente el 0,05 al 50 %, más normalmente de aproximadamente el 0,2 - 20 % del peso total de la composición.

Como se ha indicado anteriormente, además de los principios activos, el polvo inhalable preferentemente incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede estar compuesto de cualquier material farmacológicamente inerte o de una combinación de materiales que sea aceptable para la inhalación. Ventajosamente, las partículas portadoras se componen de uno o más azúcares cristalinos; las partículas portadoras pueden estar compuestas de uno o más alcoholes o polioles de azúcar. Preferentemente, las partículas portadoras son partículas de dextrosa o lactosa, especialmente lactosa. En las realizaciones de la presente invención que se utilizan inhaladores de polvo seco, tales como el Handihaler, Rotohaler, Diskhaler, Twisthaler y Turbohaler, el tamaño de partícula de las partículas portadoras puede oscilar entre aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros. En determinadas de estas realizaciones, el tamaño de partícula de las partículas portadoras puede oscilar entre aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 120 micrómetros. En otras realizaciones determinadas, el tamaño de al menos 90 % en peso de las partículas portadoras es inferior a 1000 micrómetros y preferentemente está entre 60 micrómetros y 1000 micrómetros. El tamaño relativamente grande de estas partículas portadoras da buenas características de flujo y arrastre. En caso de estar presentes, la cantidad de partículas portadoras será generalmente de hasta el 95 %, por ejemplo, hasta el 90 %, ventajosamente hasta el 80 % y preferentemente hasta el 50 % en peso basándose en el peso total del polvo. La cantidad de cualquier material excipiente fino, si están presentes, puede ser de hasta el 50 % y ventajosamente de hasta el 30 %, especialmente de hasta el 20 %, en peso, basándose en el peso total del polvo. El polvo puede contener opcionalmente un modificador del rendimiento, tal como L-leucina u otro aminoácido y/o sales de metales de ácido esteárico tales como estearato de magnesio o calcio.

Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ambientales, pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de fórmula I. (para los fines de esta solicitud, la aplicación tópica debe incluir lavados bucales y gárgaras). Las formulaciones tópicas pueden estar comprendidas generalmente de un vehículo farmacéutico, codisolvente, emulsionante, potenciador de la penetración, sistema conservante y emoliente.

Combinaciones con otros fármacos

Para el tratamiento y prevención de enfermedades mediadas por JAK, los compuesto de fórmula I pueden coadministrarse con otros agentes terapéuticos. Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por JAK que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y uno o más de otros agentes terapéuticos. En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, EPOC, asma y rinitis alérgica, puede combinarse un compuesto de fórmula I con agentes, tales como: (1) inhibidores de TNF-α, tales como Remicade® y Enbrel®); (2) inhibidores no selectivos de COX-I/COX-2 (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos, tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos, tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolones, tales como fenilbutazona, salicilatos, tales como aspirina); (3) inhibidores de COX-2 (tal como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib); (4) otros agentes para el tratamiento de la artritis reumatoide, que incluyen metotrexato de dosis baja, lefunomida, ciclesonida, hidroxicloroquina, d-penicillamina, auranofina u oro parenteral u oral; (5) inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP), tal como zileuton; (6) antagonista del receptor LTD4, tal como zafirlukast, montelukast y pranlukast; (7) inhibidor de PDE4, tal como roflumilast; (8) antagonistas del receptor H1 antihistamínicos, tales como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clorfeniramina; (9) agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista α1- y α2-adrenérgico, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, seudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximatazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina y clorhidrato de etilnorepinefrina; (10) agentes anticolinérgicos, tales como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, bromuro de aclindinio, glicopirrolato, pirenzepina y telenzepina; (11) agonistas β-adrenoceptor, tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol, o metilxantanoinas que incluyen teofilina y aminofilina, cromoglicato sódico; (12) factor de crecimiento de tipo I (IGF-1) mimético tipo insulina; (13) glucocorticoide inhalado con efectos secundarios sistémicos reducidos, tales como prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona.

MÉTODOS DE SÍNTESIS

ESQUEMAS Y EJEMPLOS

Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen los siguientes significados tabulados. Las abreviaturas no tabuladas a continuación tienen sus significados como se usan comúnmente a menos que se indique específicamente lo contrario.

ACN	acetonitrilo
MeCN	acetonitrilo
BAST	trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro
SFC quiral	cromatografía quiral de fluidos súper críticos
CO_2	dióxido de carbono
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DSC	carbonato de N,N-disuccinimidilo
EDC	3-(etiliminometilenoamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina
EtOAc	acetato de etilo
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-aha-1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HCl	cloruro de hidrógeno
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
IPA	2-propanol
LDA	diisopropilamida de litio
m-CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
LRMS	espectrometría de masas de baja resolución
MeI	yodometano
Me-THF	2-metiltetrahidrofurano
MgSO4	sulfato de magnesio
MP-$(OAc)_3BH$	triacetoxiborohidruro (macroporoso) soportado con sólido
MPLC	cromatografía líquida de media presión
NaH	hidruro sódico
Na_2SO_4	sulfato sódico
$NaBH_4$	borohidruro sódico
$NaHCO_3$	bicarbonato sódico
NaOMe	metóxido sódico
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
$POCl_3$	oxicloruro de fósforo (V)
PyBOP	hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiliaCat® DPP-Pd	sílice unida a difenilfosfina paladio (II)
TBAF	fluoruro de tetra-n-butilaminonio
TBS-Cl	cloruro de *terc*-butildimetilsililo
t-BuOH	*terc*-butanol
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
Me_4-^{t}Bu-X-Phos	di-*terc*-butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano
NMO	N-óxido de 4-metilmorfolina
TPAP	perrutenato de tetra-n-propilaminonio (VII)
HCOOH	ácido fórmico
K^{t}OBu	*terc*-butóxido potásico
$Na_2S_2O_5$	metabisulfito sódico
RMN	resonancia magnética nuclear
TLC	cromatografía de capa fina
$(EtO)_2P(O)CH_2CN$	(cianometil)fosfonato de dietilo
MsCl	cloruro de metanosulfonilo

TsOH	ácido p-toluenosulfónico
KCN	cianuro potásico
Si-DMT	Dimercaptotriazina soportada con sílice
TMS	trimetilsilano
CF_3TMS	(trifluorometil)trimetilsilano

abreviaturas grupo alquilo

Me	metilo
Et	etilo
n-Pr	normal propilo
i-Pr	isopropilo
n-Bu	normal butilo
i-Bu	isobutilo
s-Bu	butilo secundario
t-Bu	butilo terciario
c-Pr	ciclopropilo
c-Bu	ciclobutilo
c-Pen	ciclopentilo
c-Hex	ciclohexilo

MÉTODOS DE SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas generales usando materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse como formando el único género que se considera como la invención. Los Ejemplos ilustrativos a continuación, por lo tanto, no se están limitados por los compuestos enumerados ni por ningún sustituyente particular empleado con fines ilustrativos. La numeración de los sustituyentes como se muestra en los esquemas no se correlaciona necesariamente con la utilizada en las reivindicaciones y, a menudo, por claridad, se muestra un sustituyente único unido al compuesto en el que se permiten múltiples sustituyentes bajo las definiciones de la presente invención en el presente documento anteriormente.

Los expertos en la materia entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos de preparación para preparar estos compuestos. La invención ahora se ilustrará en los siguientes Ejemplos no limitativos en los que, a menos que se indique otra cosa:

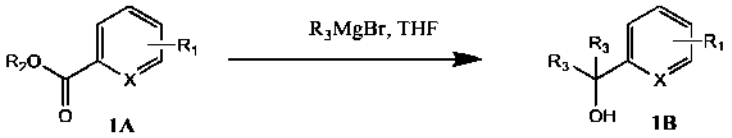
Todas las reacciones se agitaron (mecánicamente, agitar la barra/placa de agitación, o se sacudieron) y se condujeron en una atmósfera inerte de nitrógeno o argón a menos que se indique específicamente lo contrario.

Todas las temperaturas están en grados Celsius (ºC) a menos que se indique otra cosa.
La temperatura ambiente es de 15-25 ºC.
La mayoría de los compuestos se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa, MPLC sobre gel de sílice, recristalización y/o enjuague (suspensión en un disolvente seguida por filtración del sólido).
El curso de las reacciones se siguió de cromatografía en capa fina (TLC) y/o CLEM y/o RMN y los tiempos de reacción se dan solo con fines ilustrativos.
Todos los productos finales se analizaron por RMN y CLEM.
Los intermedios se analizaron por RMN y/o TLC y/o CLEM.

Método 1

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 1. Los reactivos alquil Grignard se hacen reaccionar con (hetero)arilcarboxilatos **1A** apropiadamente sustituidos a o alrededor de 0 ºC en un disolvente apropiado, tal como THF, para proporcionar intermedios **1B** usados en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

Esquema 1

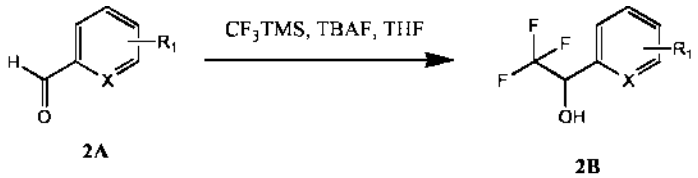


Método 2

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 2. Un

equivalente del anion trifluorometilo, tal como CF_3TMS, se hace reaccionar con TBAF y un (hetero)arilo aldehído **2A** apropiadamente sustituido en un disolvente apropiado, tal como THF, para producir intermedios **2B** usados en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

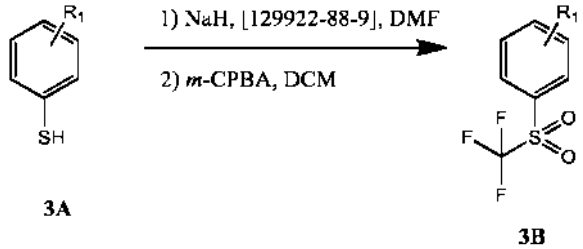
Esquema 2



Método 3

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 3. Los tiofenoles **3A** apropiadamente sustituidos se hacen reaccionar con una base adecuada, tal como hidruro sódico y un agente trifluorometilante, tal como trifluorometanosulfonato de 5-(trifluorometil)dibenzo[*b*,*d*]tiofenio a temperatura ambiente en un disolvente apropiado, tal como DMF. El intermedio resultante se oxida a la sulfona **3B** correspondiente con un oxidante adecuado, tal como *m*-CPBA, para proporcionar un intermedio usado en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

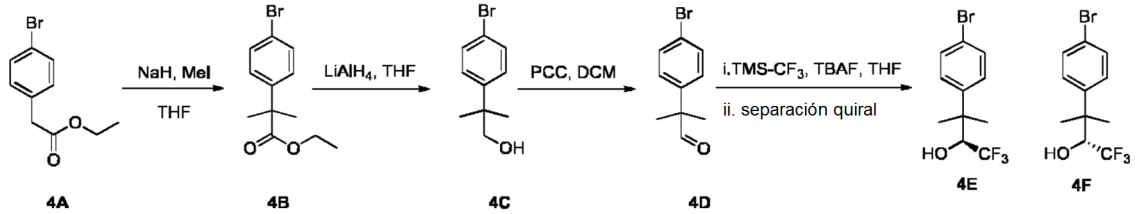
Esquema 3



Método 4

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 4. Los ésteres fenilacéticos **4A** apropiadamente sustituidos se hacen reaccionar con una base adecuada, tal como hidruro sódico y un agente metilante, tal como metilyoduro a una temperatura apropiada en un disolvente, tal como THF para proporcionar **4B**. El intermedio resultante se reduce a alcohol **4C** con un agente reductor adecuado, tal como $LiALH_4$, que se oxida posteriormente a aldehído **4D** con un oxidante, tal como PCC. El tratamiento de **4D** con anion CF_3 seguido de la resolución de enantiómeros usando cromatografía quiral de fase estacionaria proporciona los intermedios **4E** y **4F** usados en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

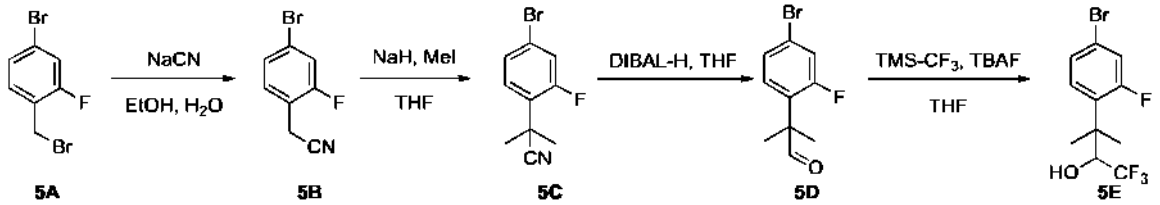
Esquema 4



Método 5

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 5. Los bencilbromuros **5A** apropiadamente sustituidos se hacen reaccionar con nitrilo sódico en un disolvente apropiado, tal como etanol acuoso para proporcionar **5B**. El intermedio resultante se hace reaccionar con una base adecuada, tal como hidruro sódico y un agente metilante, tal como metilyoduro a una temperatura apropiada en un disolvente, tal como THF para proporcionar **5C** que se reduce posteriormente a aldehído **5D** con un agente reductor adecuado, tal como DIBAL-H, en un disolvente adecuado, tal como THF. El tratamiento de **5D** con un anion CF_3 proporcionó el intermedio **5E** usado en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

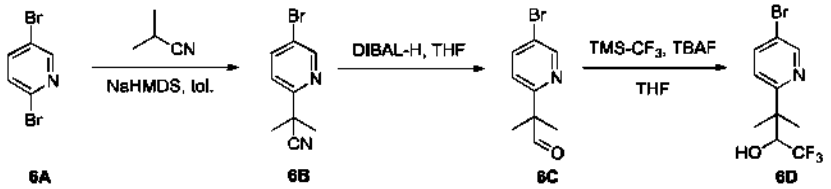
Esquema 5



Método 6

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 6. Se hace 2-cianopropano con una base adecuada, tal como NaHMDS, en un disolvente apropiado, tal como tolueno y se hace reaccionar con 2,5-dibromopiridina **6A** para proporcionar **6B** que se reduce posteriormente a aldehído **6C** con un agente reductor adecuado, tal como DIBAL-H, en un disolvente adecuado, tal como THF. El tratamiento de **6C** con anion CF_3 proporcionó el intermedio **6D** usado en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

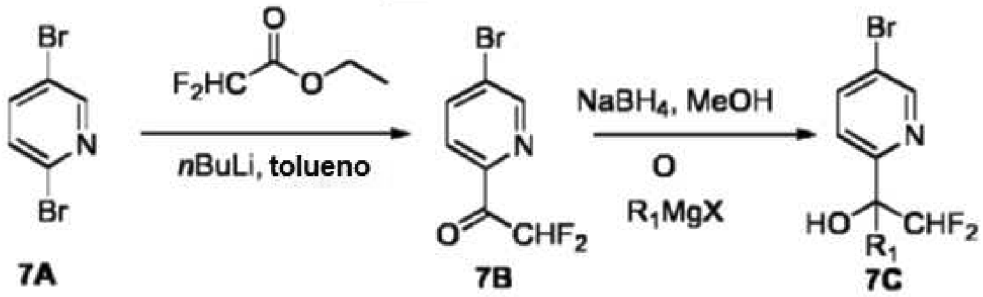
Esquema 6



Método 7

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 7. Se hace reaccionar difluoroacetato con una base adecuada, tal como n-BuLi, en un disolvente apropiado, tal como tolueno y se hace reaccionar con 2,5-dibromopiridina **7A** para proporcionar **7B**. La cetona **7B** se reduce posteriormente a alcohol **7C** (R_1 es hidrógeno) con un agente reductor adecuado, tal como $NaBH_4$, en un disolvente adecuado, tal como metanol. Como alternativa, la cetona **7B** se hace reaccionar con un reactivo de Grignard para proporcionar el alcohol **7C** (R_1 es alquilo) usada en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

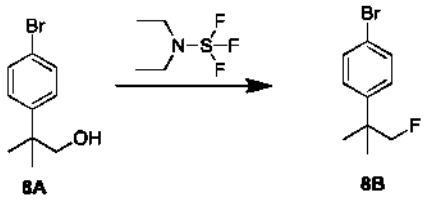
Esquema 7



Método 8

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 8. El alcohol **8A** se hace reaccionar con una fuente de fluoruro nucleófila, tal como DAST para proporcionar **8B** usado en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

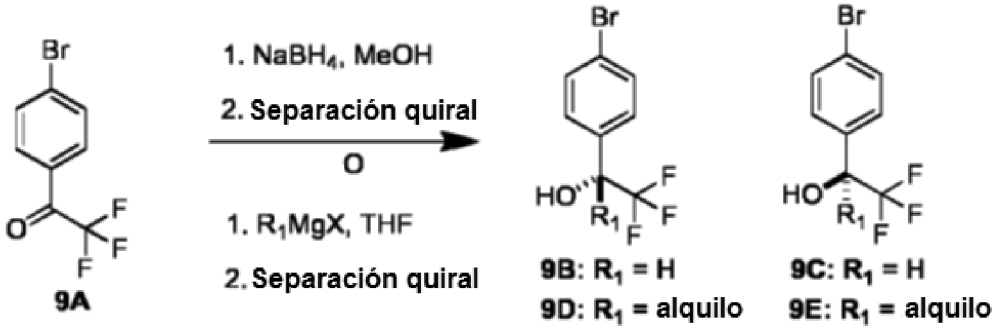
Esquema 8



Método 9

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 9. La cetona **9A** se reduce posteriormente a una mezcla racémica de alcoholes con un agente reductor adecuado, tal como $NaBH_4$, en un disolvente adecuado, tal como metanol seguido de separación enantiomérica en una columna de fase estacionaria quiral para proporcionar intermedios **9B** y **9C** usado en la síntesis de ejemplos de la presente invención. Como alternativa, la cetona **9A** se hace reaccionar con un reactivo de Grignard en un disolvente adecuado, tal como THF, seguido de separación enantiomérica en una columna estacionaria de fase quiral para proporcionar intermedios (R_1 es alquilo) **9D** y **9E** usada en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

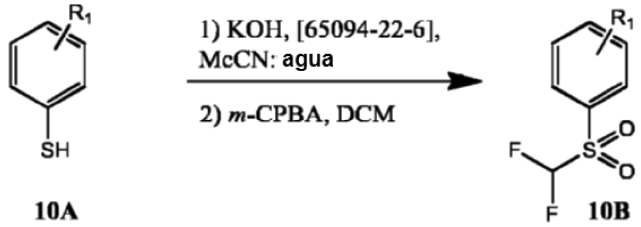
Esquema 9



Método 10

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 10. Los tiofenoles **10A** apropiadamente sustituidos se hacen reaccionar con una base adecuada, tal como hidróxido potásico y un agente difluorometilante, tal como [bromo(difluoro)metil]fosfonato de dietilo, en un disolvente apropiado o mezcla de disolvente, tal como 1:1 MeCN:agua v:v. El intermedio resultante se oxida a la sulfona **10B** correspondiente con un oxidante adecuado, tal como m-CPBA, para proporcionar un intermedio usado en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

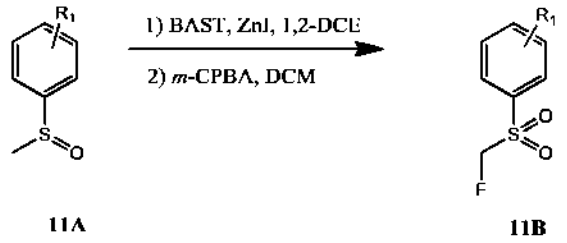
Esquema 10



Método 11

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 11. Los sulfóxidos de arilo **11A** apropiadamente sustituidos se hacen reaccionar con un ácido de lewis, tal como yoduro de cinc y una fuente de flúor nucleófila, tal como BAST, en un disolvente, tal como 1,2-DCE, a o alrededor de 40 ºC. El intermedio resultante se oxida a la sulfona **11B** correspondiente con un oxidante adecuado, tal como m-CPBA, para proporcionar un intermedio usado en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

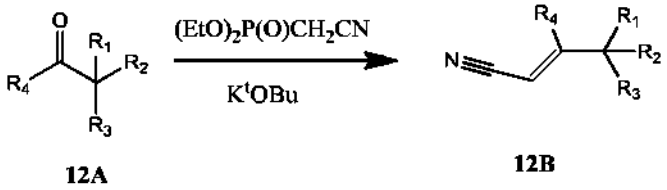
Esquema 11



Método 12

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 12. Opcionalmente, se condensan alquilaldehídos/cetonas **12A** sustituidos con dietil(cianometil)fosfonato en presencia de una base adecuada, tal como *terc*-butóxido potásico para producir acrilonitrilos **12B** sustituidos como intermedios en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

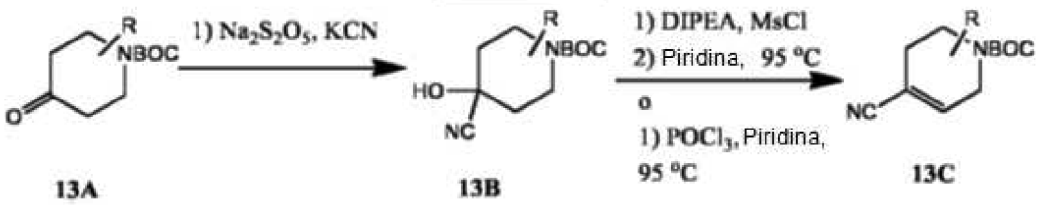
Esquema 12



Método 13

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 13. Las cianohidrinas **13B** de las cetonas (hetero)cíclicas **13A** opcionalmente sustituidas, se preparan usando metabisulfito sódico acuoso, seguido de la adición de una fuente de cianuro adecuado, tal como cianuro potásico. La activación del grupo hidroxilo con un agente adecuado, tal como cloruro de mesilo o $POCl_3$, seguido de la eliminación en las condiciones apropiadas, tal como piridina sometida a reflujo, produce acrilonitrilos **13C** sustituidos, como intermedios en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

Esquema 13

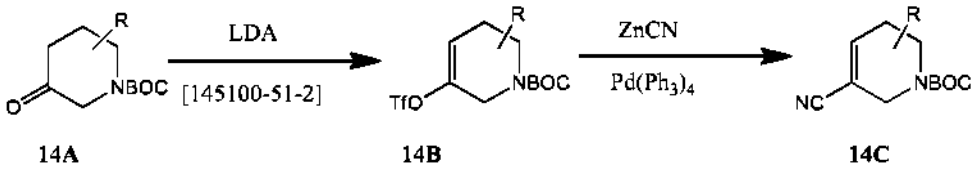


Método 14

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 14. Se enolizan las cetonas (hetero)cíclicas **14A** opcionalmente sustituidas, con una base apropiada, tal como LDA, y se hacen reaccionar con un agente de triflación adecuado, tal como N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida. El triflato de vinilo **14B** resultante se hace reaccionar con un complejo de paladio adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), y una fuente de cianuro apropiado, tal como cianuro

de cinc, para proporcionar acrilonitrilos **14C** sustituidos, como intermedios en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

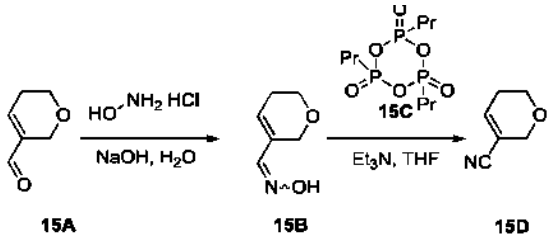
Esquema 14



Método 15

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 15. Se condensó aldehído **15A** insaturado con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base, tal como hidróxido sódico y en un disolvente, tal como agua para proporcionar oxima **15B** que se deshidrato bajo la acción de anhídrido tripropilfosfónico en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina y en un disolvente adecuado, tal como THF para proporcionar **15D** como un intermedio en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

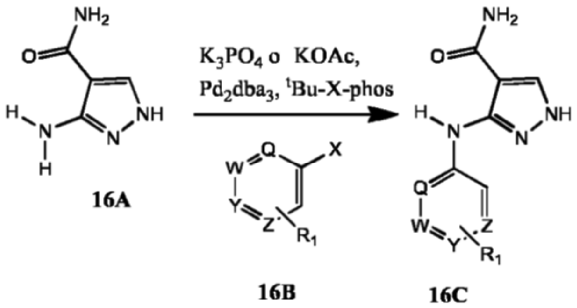
Esquema 15



Método 16

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 26. La 3-amino pirazol carboxamida **16A** se acopla de forma cruzada a haluros de (hetero)arilo **16B** usando un sistema catalítico de paladio-ligando, tal como $Pd_2(dba)_3$ y Me_4-^{t}Bu-X-Phos, con una base adecuada, tal como K_3PO_4 o KOAc, en un disolvente apropiado, tal como 2-propanol, para producir intermedios de pirazol **16C**.

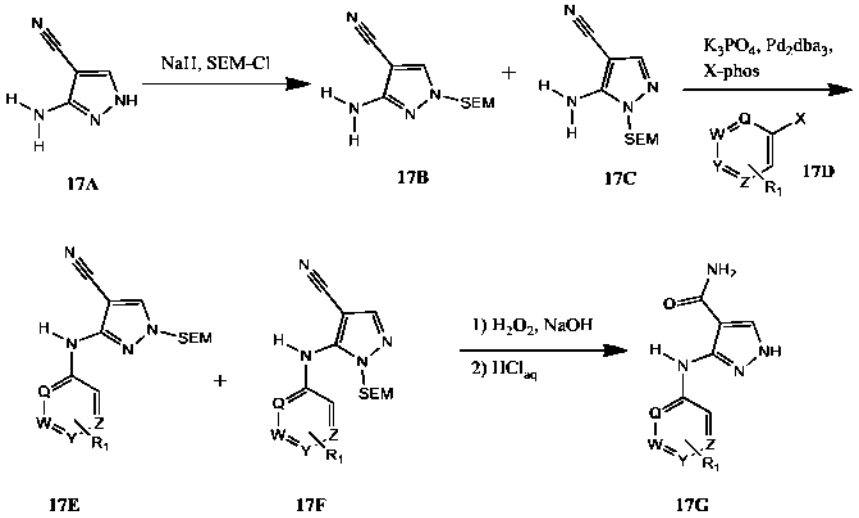
Esquema 16



Método 17

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 17. La 3-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilo **17A** se hace reaccionar con una base adecuada, tal como hidruro sódico y SEM-C1 para producir una mezcla de 3-amino pirazoles **17B** y **17C**, que se ariló con un (hetero)aromático halogenado **17D** apropiadamente sustituido usando un sistema catalítico de paladio-ligando, tal como $Pd_2(dba)_3$ y X-Phos, una base apropiada, tal como K_3PO_4, en un disolvente adecuado, tal como dioxano. Los intermedios de nitrilo **17E** y **17F** se oxidan a las amidas correspondientes usando un oxidante apropiado, tal como peróxido de hidrógeno mezclado con hidróxido sódico, y el grupo SEM después, se retira por hidrólisis ácida para producir pirazol **17G**, un intermedio en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

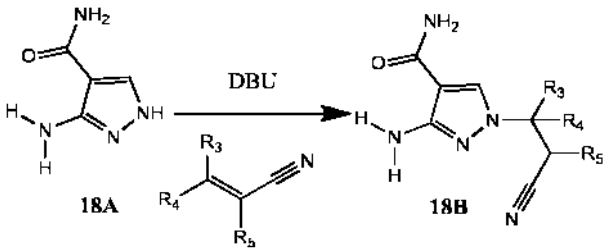
Esquema 17



Método 18

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 18. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH o *terc*-BuOH, 3-amino pirazol carboxamida **18A** se añade conjugativamente a acrilonitrilos opcionalmente sustituidos, que incluyen pero sin limitación los ilustrados en los Esquemas n.º 12-15 y en los Esquemas 25-29 para producir pirazol carboxamida **18B** alquilada, un intermedio en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

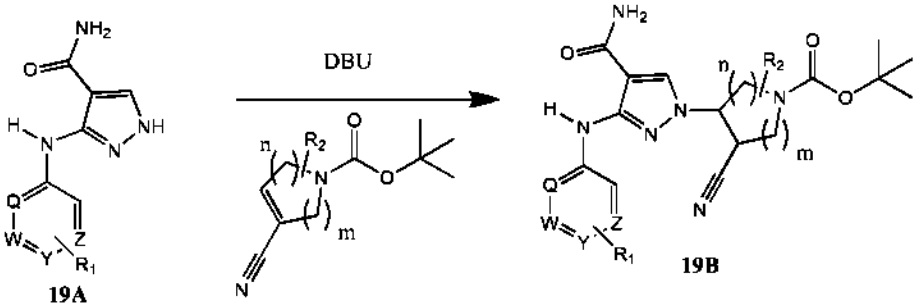
Esquema 18



Método 19

Los procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 19. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH o *terc*-BuOH, 3-amino pirazol carboxamida **19A** se añade conjugativamente a acrilonitrilos opcionalmente sustituidos, que incluyen pero sin limitación los ilustrados en los Esquemas n.º 12-15 y en los Esquemas 25-29 para producir pirazol carboxamida **19B** alquilada, un intermedio en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

Esquema 19

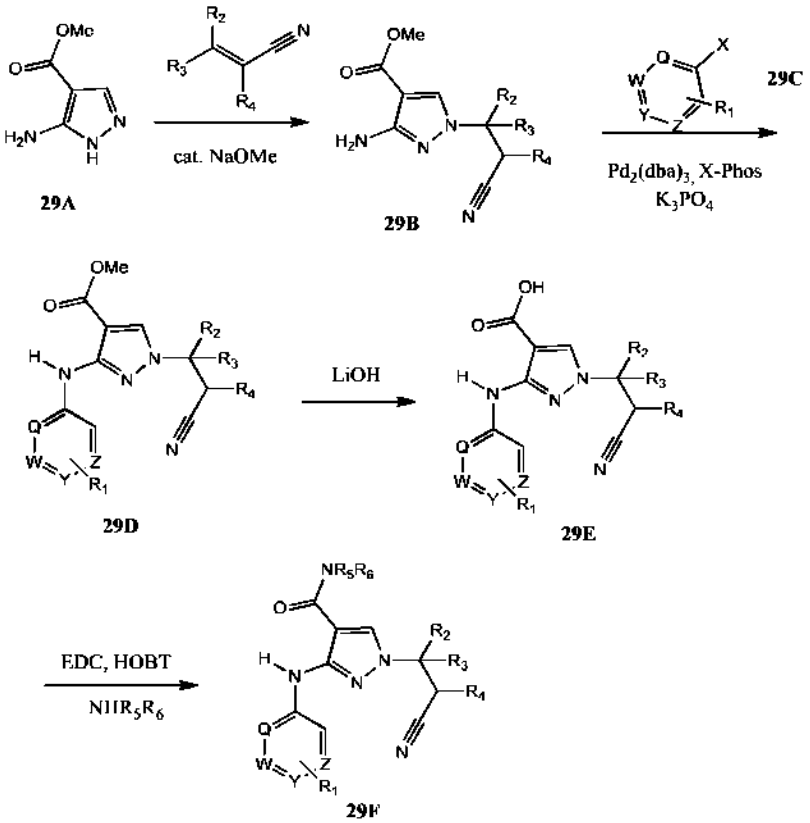


Método 20

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 20. Se

añade conjugativamente 5-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo **20A** a acrilonitrilos sustituidos, que incluyen pero sin limitación los ilustrados en los Esquemas n.º 12-15 y en los Esquemas n.º 25-29 en presencia de una base adecuada, tal como metóxido sódico catalítico. Los intermedios **20B** resultantes se acoplan de manera cruzada a haluros de (hetero)arilo **20C** usando un sistema catalítico de paladio-ligando, tal como $Pd_2(dba)_3$ y X-Phos, y una base apropiada, tal como K_3PO_4. La saponificación de **20D** usando hidróxido acuoso, tal como LiOH, seguido de la formación de amida usando condiciones convencionales, tales como EDC, HOBT y aminas primarias, secundarias y terciarias opcionalmente sustituidas produce los ejemplos **20F** de la presente invención.

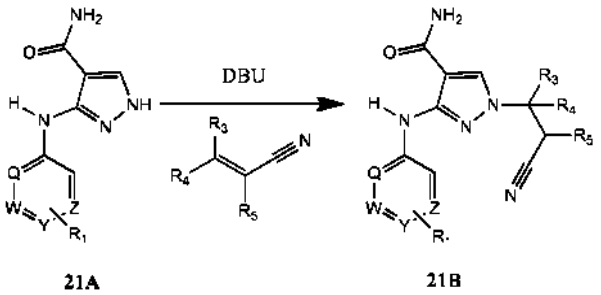
Esquema 20



Método 21

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 21. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH o *terc*-BuOH, Se añaden conjugativamente N-(hetero)arilado pirazol carboxamidas **21A** a acrilonitrilos opcionalmente sustituidos, que incluyen pero sin limitación las ilustrados en los Esquemas n.º 12-15 y en los Esquemas 25-29 para producir los ejemplos **21B** de la presente invención.

Esquema 21

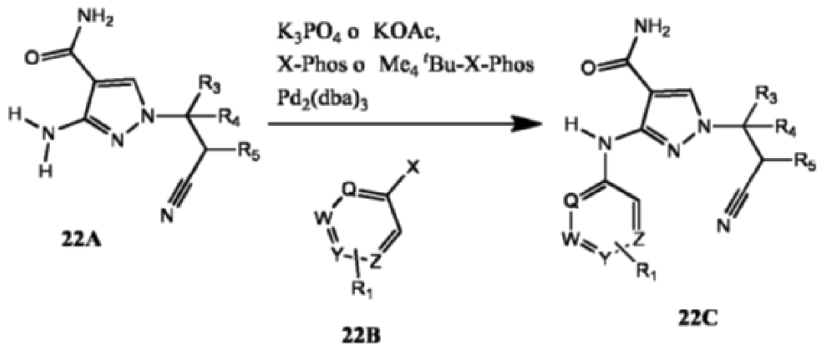


Método 22

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 22. Se acoplan de manera cruzada 3-amino pirazol carboxamidas **22A** alquiladas, a haluros de hetero)arilo **22B** usando un

sistema catalítico de paladio-ligando, tal como $Pd_2(dba)_3$ y X-Phos o Me_4 ^tBu-X-Phos, y una base adecuada, tal como K_3PO_4 o KOAc, en disolvente, tal como dioxano, para producir ejemplos **22C** de la presente invención.

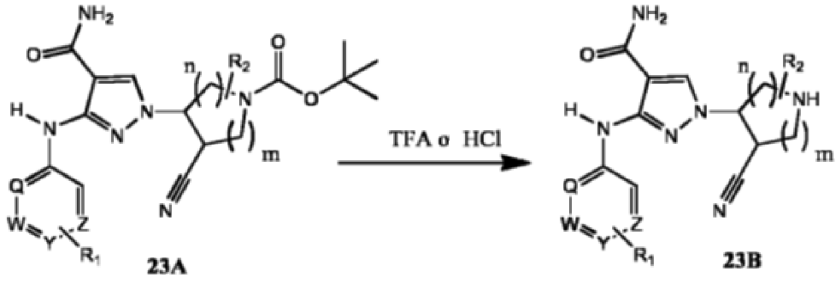
Esquema 22



Método 23

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 23. Las pirazol carboxamidas **23A** protegidas con carbamato opcionalmente sustituidas se desprotegen en presencia de ácido, tal como TFA o HCl, derivados de amina **23B** de la presente invención.

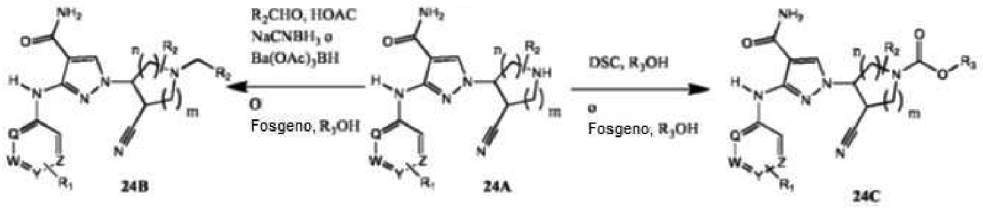
Esquema 23



Método 24

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 24. Se hacen reaccionar aminopirazol carboxamidas **24A** opcionalmente sustituidas con alcoholes opcionalmente sustituidos en presencia de un grupo carbonilo doblemente activado, tal como DSC o fosgeno, para proporcionar derivados de carbamato **24C** de la presente invención. Como alternativa, se hacen reaccionar aminopirazol carboxamidas **24A** opcionalmente sustituidas con aldehídos sustituidos en presencia de un ácido, tales como ácido acético, y en presencia de un agente reductor adecuado, tal como $NaCNBH_3$ o $Na(OAc)_3BH$, para proporcionar derivados de amino terciarios **24B** de la presente invención. Como alternativa, se hacen reaccionar aminopirazol carboxamidas **24A** opcionalmente sustituidas con fosgeno y alcoholes para proporcionar derivados de amino terciarios **24B** de la presente invención.

Esquema 24

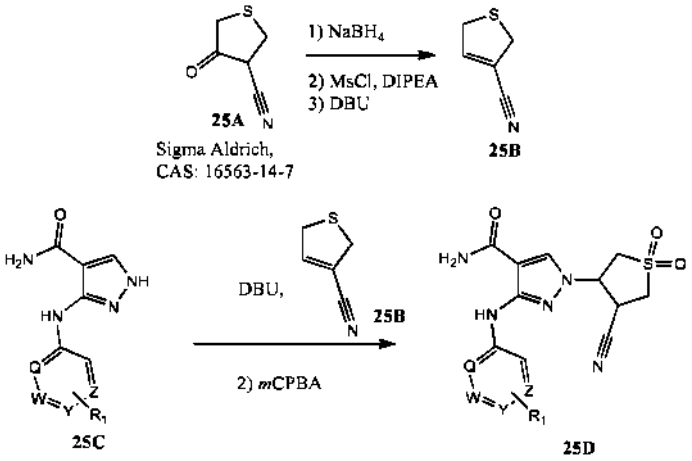


Método 25

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 25. Se

hizo reaccionar la cetona **25A** con un agente reductor, tal como $NaBH_4$, seguido de activación del alcohol, por ejemplo con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA, seguido de la eliminación en presencia de una base adecuada, tal como DBU para proporcionar el **25B**. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH o *terc*-BuOH, Se añadieron conjugativamente N-(hetero)arilado pirazol carboxamidas **25C** a acrilonitrilo **25B** opcionalmente sustituido, seguido de oxidación con un oxidante adecuado, tal como *m*CPBA para producir los ejemplos **25D** de la presente invención.

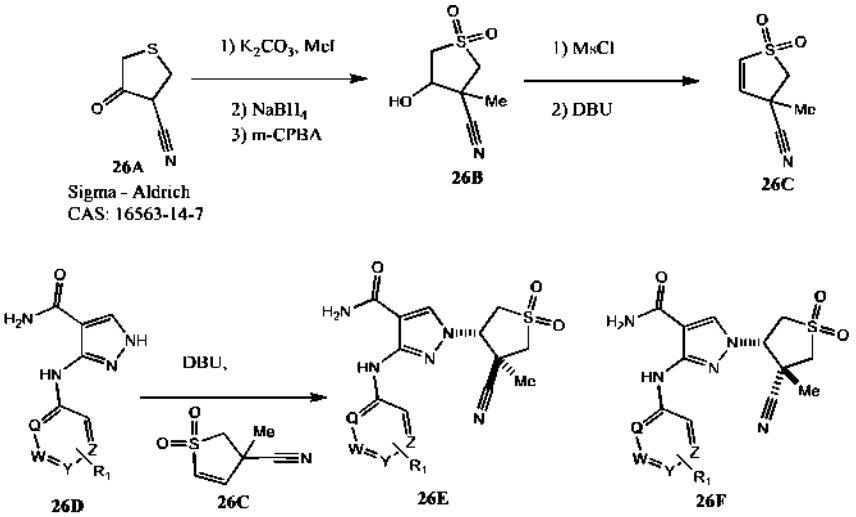
Esquema 25



Método 26

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 26. Se hizo reaccionar la cianocetona **26A** con una base adecuada, tal como carbonato potásico, y un agente metilante, tal como metilyoduro, seguido de tratamiento con un agente reductor, tal como $NaBH_4$, seguido de oxidación con un oxidante adecuado, tal como mCPBA para producir **26B**. Se activó el alcohol **26B** , por ejemplo con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA, seguido de la eliminación en presencia de una base adecuada, tal como DBU para proporcionar el **26C**. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH o *terc*-BuOH, Se añaden conjugativamente N-(hetero)arilado pirazol carboxamidas **26D** a acrilonitrilo **26C** opcionalmente sustituido para producir los ejemplos **26E** y **26F** de la presente invención.

Esquema 26

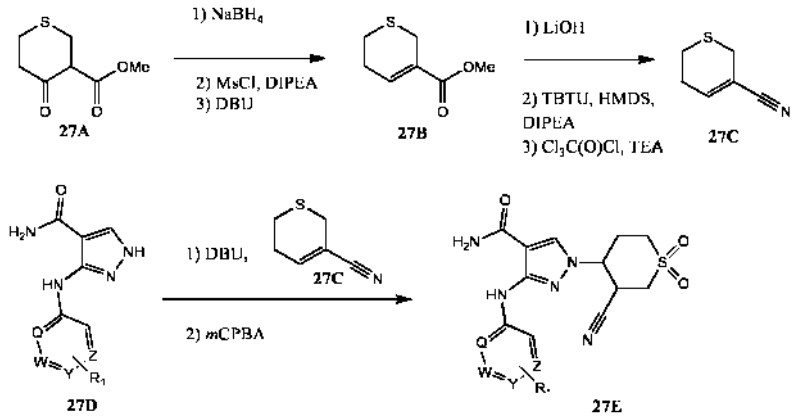


Método 27

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 27. Se hizo reaccionar la cetona **27A** con un agente reductor, tal como $NaBH_4$, seguido de activación del alcohol, por ejemplo con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA, seguido de la eliminación en presencia de una base adecuada, tal como DBU para proporcionar el **27B**. Se saponificó el éster **27B**

con una base adecuada, tal como hidróxido de litio, seguido de la conversión a la amina primaria, por ejemplo con el reactivo de activación TBTU y la fuente de amoniaco HMDS, seguido de deshidratación, por ejemplo con tricloroacetilcloruro para proporcionar **27C**. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH o *terc*-BuOH, Se añadieron conjugadamente N-(hetero)arilado pirazol carboxamidas **27D** a acrilonitrilo **27C** opcionalmente sustituido seguido de oxidación con un agente adecuado, tal como *m*CPBA para producir ejemplos **27E** de la presente invención.

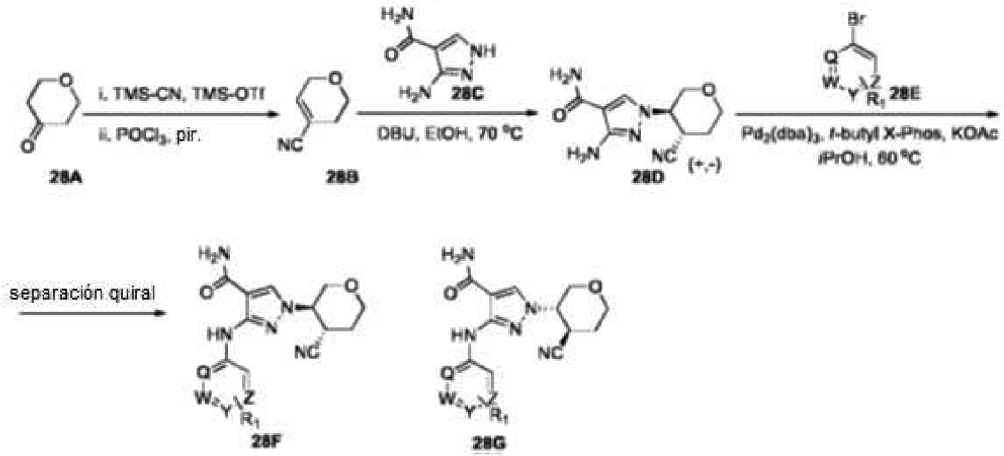
Esquema 27



Método 28

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 28. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH o *terc*-BuOH, Se añadieron conjugadamente N-(hetero)arilado pirazol carboxamidas **28C** a acrilonitrilo **28B** opcionalmente sustituido para proporcionar **28D**. Se acoplaron de manera cruzada 3-amino pirazol carboxamidas **28D** alquiladas a haluros de (hetero)arilo **28E** usando un sistema de paladio-ligando catalítico apropiado, tal como $Pd_2(dba)_3$ y X-Phos o Me_4 ^tBu-X-Phos, y una base adecuada, tal como K_3PO_4 o KOAc, en disolvente, tal como, *i*-propanol o dioxano, para producir después de la separación enantiomérica en una columna estacionaria quiral, los ejemplos **28F** y **28G** de la presente invención.

Esquema 28

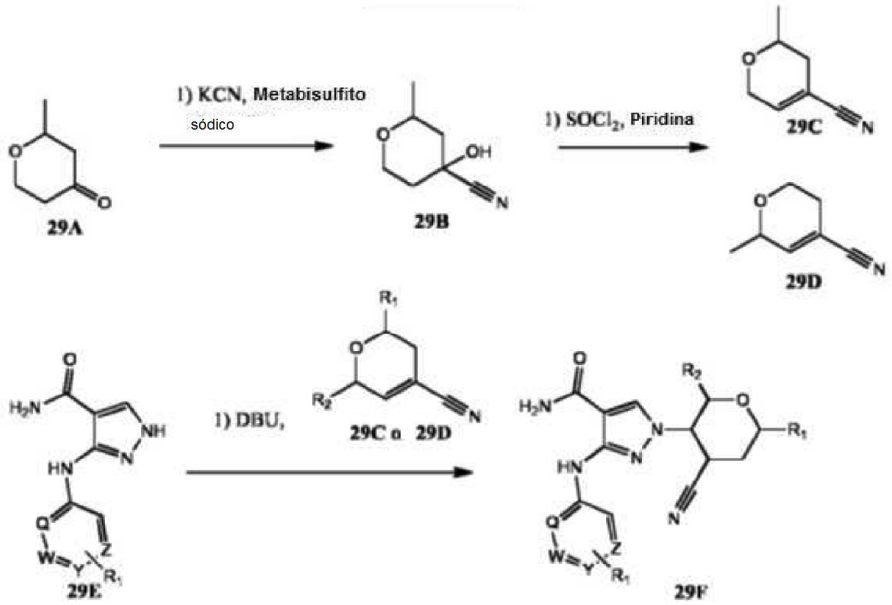


Método 29

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 29. Se convirtió la cetona **29A** en cianohidrina **29B** en condiciones adecuadas, tales como cianuro potásico y metabisulfito sódico seguido de la activación y la eliminación del alcohol, por ejemplo con cloruro de tionilo en un disolvente adecuado tal como piridina, para proporcionar los intermedios **29C** y **29D**. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH o *terc*-BuOH, Se añadieron conjugadamente N-(hetero)arilado pirazol carboxamidas **29E** a acrilonitrilo **29C** o **29D** opcionalmente sustituido para proporcionar **29F**

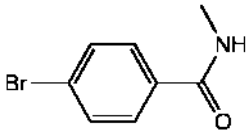
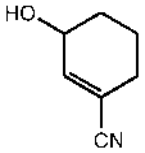
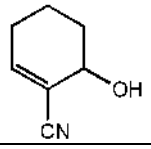
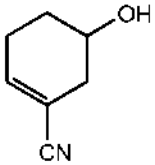
de la presente invención.

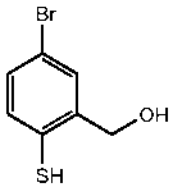
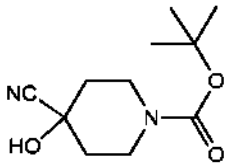
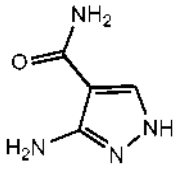
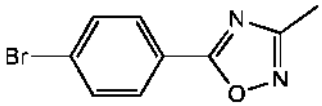
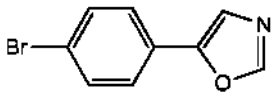
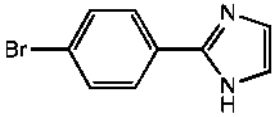
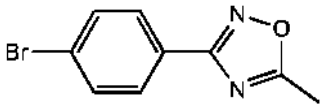
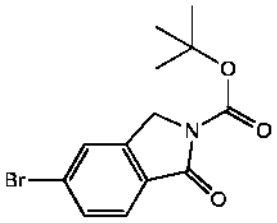
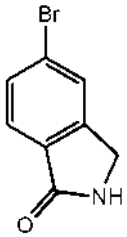
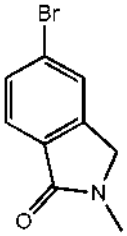
Esquema 29

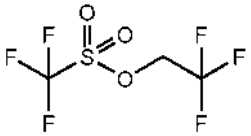
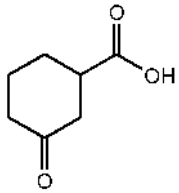
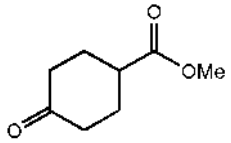
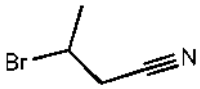
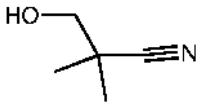
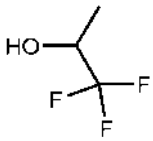
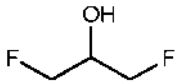
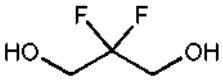
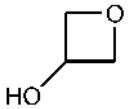
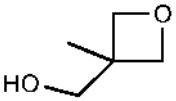
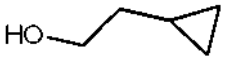
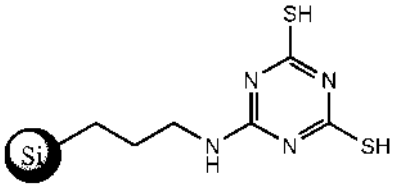


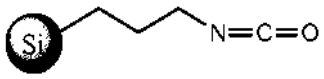
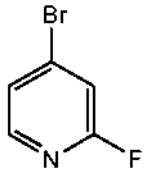
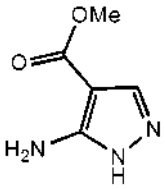
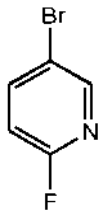
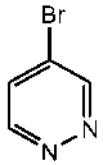
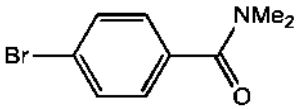
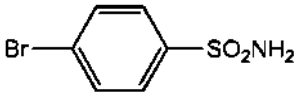
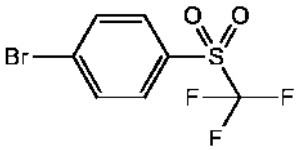
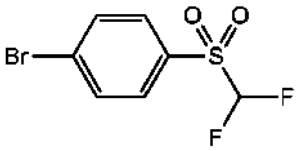
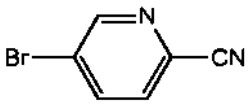
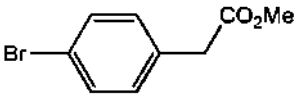
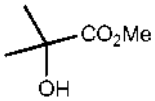
MATERIALES DISPONIBLES EN EL MERCADO/PREVIAMENTE DESCRITOS

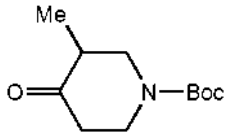
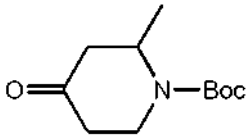
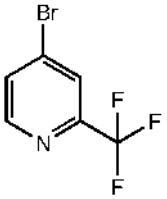
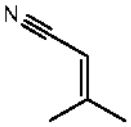
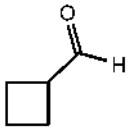
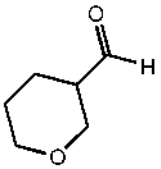
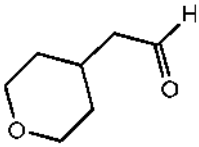
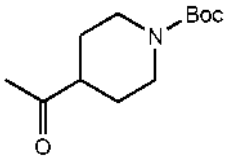
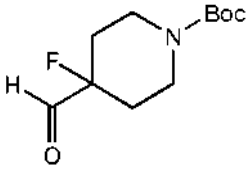
La siguiente tabla enumera las fuentes comerciales y las rutas sintéticas previamente descritas para materiales químicos empleados en la síntesis de productos intermedios y los Ejemplos de la presente invención. La lista no pretende ser exhaustiva, exclusiva o limitante de ninguna manera.

Estructura	Nombre IUPAC	Vendor
	4,4,4-trifluorobut-2-enenitrilo	Oakwood
	4-bromo-*N*-metilbenzamida	Combi Blocks, Inc.
	3-hidroxiciclohex-1-eno-1-carbonitrilo	J. Org. Chem. 2001,66, 2171-2174.
	6-hidroxiciclohex-1-eno-1-carbonitrilo	Tetrahedron Letters 1986, 27, 1577-1578.
	5-hidroxiciclohex-1-eno-1-carbonitrilo	Canadian Journal of Chemistry 1984, 62, 1093-1098.

	(5-bromo-2-mercaptofenil)metanol	Biogene Organics, Inc.
	4-ciano-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo	Sinova, Inc.
	3-amino-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Enamina
	5-(4-bromofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol	Maybridge
	5-(4-bromofenil)-1,3-oxazol	Maybridge
	2-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol	J&W Pharmlab LLC
	3-(4-bromofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol	Maybridge
	5-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de *terc*-butilo	Ontario Chemical, Inc.
	5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona	Atomole Scientific Co, ltd.
	5-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona	J&W Pharmlab LLC

	trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo	Matrix Scientific,
	ácido 3-oxociclohexanocarboxílico	Sigma Aldrich
	4-oxociclohexanocarboxilato de metilo	Astatech Inc
	3-bromobutironitrilo	TCI America
	3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrilo	Matrix Scientific,
	1,1,1-trifluoro-2-propanol	Sigma Aldrich
	1,3-difluoro-2-propanol	Sigma Aldrich
	3-dimetilamino-2,2-dimetil-1-propanol	TCI America
	2,2-difluoropropano-1,3-diol	Chemstep
	[1-(hidroximetil)ciclopropil]acetonitrilo	Matrix Scientific,
	oxetan-3-ol	Sigma Aldrich
	(3-metiloxetan-3-il)metanol	Sigma Aldrich
	2-ciclopropiletanol	Sigma Aldrich
	Dimercaptotriazina soportada con sílice (Si-DMT)	Silicicle Inc.

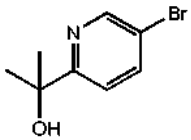
	Isocianato soportado con sílice	Silicicle Inc.
	4-bromo-2-fluoropiridina	Synthonix
	5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo	Chembridge Corporation
	5-bromo-2-fluoropiridina	Matrix Scientific,
	4-bromopiridazina	Fisher Scientific
	4-bromo-*N, N*-dimetilbenzamida	Chembridge Corporation
	4-bromobencenosulfonamida	Sigma Aldrich
	1-bromo-4-[(tritluorometil)sulfonil]benceno	Sunshine Chemlab. Inc
	1-bromo-4-[(tritluorometil)sulfonil]benceno	WXAT
	5-bromopiridin-2-carbonitrilo	Sigma Aldrich
	(4-bromofenil)acetato de metilo	Toyobo Co., Ltd.
	2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo	Sigma Aldrich

	3-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo	Small Molecules Inc.
	2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo	Small Molecules Inc.
	4-bromo-2-(trifluorometil)piridina	CombiPhos Catalysts, Inc.
	3-metilbut-2-enenitrilo	BePharm Ltd.
	ciclobutanocarbaldehído	Beta Pharma Inc
	tetrahidro-2*H*-piran-3-carbaldehído	J&W Pharmlab LLC
	tetrahidro-2*H*-piran-4-ilacetaldehído	Maybridge
	4-acetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo	Syntech Development Company
	4-fluoro-4-formilpiperidin-1-carboxilato *terc*-butilo	Ark Pharm, Inc.

INTERMEDIOS

Los siguientes procedimientos experimentales detallan la preparación de materiales químicos usados en la síntesis de los Ejemplos de la presente invención. Los procedimientos ejemplificados son solo con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera.

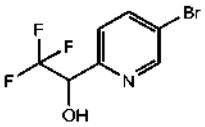
Esquema n.º 1
Intermedio n.º 1



2-(5-Bromopiridin-2-il)propan-2-ol

Se disolvió 5-bromopicolinato de metilo (500 mg, 2,31 mmol) en THF (7,0 ml) y el matraz se cerró herméticamente con un tabique y se lavó abundantemente con argón. La mezcla se enfrió a 0 ºC y se añadió bromuro de metilmagnesio (3,1 ml, 9,3 mmol, 3 M en THF). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 ºC durante 1 hora antes de que reacción se detuviera con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. LRMS (IEN) calculado para $C_8H_{10}BrNO$ $[M+H]^+$: 216, Encontrado: 216.

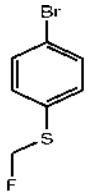
Esquema n.º 2
Intermedio n.º 2



1-(5-Bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol

Se disolvió 5-bromopicolinaldehído (500 mg, 2,70 mmol) en THF (9,0 ml) y después, el matraz se cerró herméticamente con un tabique, se enjuagó con argón y se enfrió a 0 ºC. Después, se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (0,44 ml, 3,0 mmol) seguido de TBAF (2,7 ml, 2,7 mmol, 1 M en THF). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después, la reacción se detuvo con agua y se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró al vacío. El resto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando un gradiente de elución de EtOAc al 10-20 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. LRMS (IEN) calculado para $C_8H_6BrF_3O$ $[M+H]^+$: 256, Encontrado: 256.

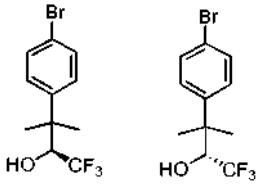
Esquema n.º 8
Intermedio n.º 3



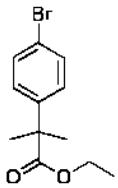
1-Bromo-4-[(fluorometil)sulfanil]benceno

Se disolvió 1-bromo-4-(metilsulfinil)benceno (1,50 g, 6,85 mmol) en 1,2-DCE (13,7 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota BAST (3,79 g, 17,1 mmol) seguido de yoduro de cinc (0,07 g, 0,2 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 40 ºC, se dejó agitar durante 24 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua, las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El resto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando un gradiente de elución de EtOAc al 0-20 %/hexanos). Se identificaron las fracciones deseadas, se combinaron y se combinaron al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,49-7,44 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 5,69 (d, J = 52,8 Hz, 2H).

Esquema n.º 4
Intermedios n.º 4-1 y 4-2

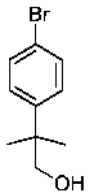


(*S* o *R*)-3-(4-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol



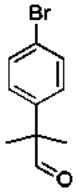
Etapa A: 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanoato de etilo

A una solución en agitación de 2-(4-bromofenil)acetato de etilo (10 g, 41 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones hidruro sódico (4,9 g, 60 %, 120 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a 0 ºC durante 30 minutos antes de la adición de yodometano (17 g, 120 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante un adicional de 1 hora antes de detenerse la reacción con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) a 0 ºC. La solución se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Toda la solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 1-2 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. EM IEN: $[M+H]^+$ *m/z* 271, 273; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,14 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,58 δ (s, 6H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).



Etapa B: 2-(4-Bromofenil)-2-metilpropan-1-ol

A una solución de 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanoato (8,9 g, 33 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones $LiAlH_4$ (1,6 g, 43 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a 0 ºC durante 1 hora antes de la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml). Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x80 ml). Toda la solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 2-5 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. EM IEN: $[M+H]^+$ *m/z* 229, 231; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,58 (s, 6H).



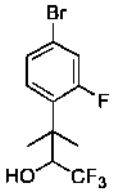
Etapa C: 2-(4-Bromofenil)-2-metilpropanal

A una solución en agitación de 2-(4-bromofenil)-2-metilpropan-1-ol (10 g, 44 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadió en porciones PCC (14 g, 65 mmol) en porciones a 0 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después se filtró y se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 1-2 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,49 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,43 (s, 6H).

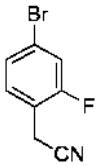
Etapa D: <u>(S o R)-3-(4-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol</u>

A una solución de 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanal (5,7 g, 25 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (7,1 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota la solución de TBAF (0,66 g, 2,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -30 ºC. La solución resultante se agitó a -30 ºC durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora más, antes de la adición de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (20 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Toda la solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 2-4 % en hexano para proporcionar una mezcla racémica de (S y R)-3-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol en forma de un aceite de color amarillo claro. EM GC: $[M]^+$ m/z 295,6, 297,6; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 -7,41 (m, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 2,08 (a, 1H), 1,44 (s, 6H). Los enantiómeros constituyentes se separaron por HPLC preparativa quiral (Columna: Chiralpak IA, 2x25 cm; Fase móvil: etanol al 5 %en hexano) para proporcionar el **Intermedio n.º 4-1**, (S o R)-3-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol como el primer enantiómero para eluir, y el **Intermedio n.º 4-2**, (S o R)-3-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol como el segundo enantiómero para eluir.

Esquema n.º 5
Intermedio n.º 5

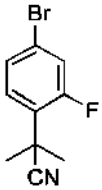


<u>3-(4-bromo-2-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol</u>



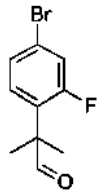
Etapa A: <u>2-(4-Bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo</u>

La solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (20 g, 74 mmol) y cianuro potásico (10 g, 153 mmol) en el disolvente mezcla de etanol (150 ml) y agua (30 ml) se agitó a 70 ºC durante 1 hora. La solución resultante se diluyó con agua (50 ml), y después se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml). Toda la solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 2-5 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. EM IEN: $[M+H]^+$ m/z 214; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 - 7,22 (m, 3H), 3,74 (s, 2H).



Etapa B: <u>2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo</u>

A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (6,0 g, 28 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (3,4 g, 60 %, 140 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a 0 ºC durante 30 minutos antes de la adición de yodometano (12 g, 83 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional antes de detenerse la reacción con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml) a 0 ºC. Después, la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Toda la solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 1-5 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM IEN: $[M+H]^+$ *m/z* 242; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 - 7,23 (m, 3H), 1,75 (s, 6H).



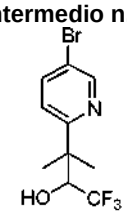
Etapa C: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-2-metilpropanal

A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo (2,0 g, 8,3 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución 1 N de DIBAL-H en tetrahidrofurano (19 ml, 19 mmol) a -30 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de la adición de una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (10 ml) a 0 ºC. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 10 minutos, la solución se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a pH 8-9, y después se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Toda la solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 1-2 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. EM IEN: $[M+H]^+$ *m/z* 245; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,58 (s, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 1H), 7,18 - 7,03 (m, 2H), 1,41 (s, 6H).

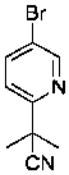
Etapa D: 3-(4-Bromo-2-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol

A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-metilpropanal (2,4 g, 9,8 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (2,8 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota la solución de TBAF (1,3 g, 4,8 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -30 ºC. La solución resultante se agitó a -30 ºC durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora adicional antes de la adición de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (10 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Toda la solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 1-3 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM IEN: $[M+H]^+$ *m/z* 315; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 - 7,15 (m, 3H), 4,53 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 2,30 (a, 1H), 1,41 (s, 6H).

Esquema n.º 6
Intermedio n.º 6

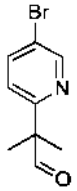


***(S* y R)-3-(5-Bromopiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol**



Etapa A: 2-(5-Bromopiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo

A una solución de 2,5-dibromopiridina (5,0 g, 21 mmol) y 2-metilpropanonitrilo (1,6 g, 23 mmol) en tolueno (50 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución 2 N de NaHMDS en THF (12 ml, 23 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Toda la solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 1-3 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. EM IEN $[M+H]^+$ *m/z* 225, 227; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 7,85 *(d, J* = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 1,75 (s, 6H).



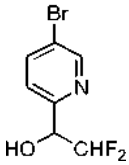
Etapa B: <u>2-(5-Bromopiridin-2-il)-2-metilpropanal</u>

A una solución de 2-(5-bromopiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (2,0 g, 8,9 mmol) en diclorometano (20 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución 1 N de DIBAL-H en THF (12,4 ml, 12,4 mmol) a -30 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de la adición de una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (10 ml) a 0 ºC. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 10 minutos, la solución se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a pH 8-9, y después se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Toda la solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 2-4 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM IEN: $[M+H]^+$ *m/z* 228, 230; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,82 *(d, J* = 8,7 Hz, 1H), 7,17 *(d, J* = 8,7 Hz, 1H), 1,47 (s, 6H).

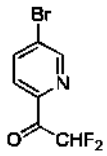
Etapa C: <u>3-(5-Bromopiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol</u>

A una solución de 2-(5-bromopiridin-2-il)-2-metilpropanal (1,0 g, 4,4 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (1,1 g, 7,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota la solución de TBAF (230 mg, 0,88 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -30 ºC. La solución resultante se agitó a -30 ºC durante 1 hora y a temperatura ambiente durante un adicional de 1 hora antes de la adición de un segundo lote de TBAF (1,1 g, 4,4 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 20 minutos, la solución de reacción se diluyó con agua (10 ml), y después se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Toda la solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 2-5 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM IEN: $[M+H]^+$ *m/z* 298, 300; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,01 (c, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,51 (s, 6H).

Esquema n.º 7
Intermedio n.º 7



<u>*(S* y *R*)-1-(5-Bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroetanol</u>



Etapa A: <u>1-(5-Bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroetanona</u>

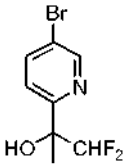
A una solución de 2,5-dibromopiridina (16 g, 67 mmol) en tolueno (150 ml) se le añadió gota a gota una solución 2,5 N de n-BuLi (27 ml, 67 mmol) a -78 ºC. La solución resultante se agitó a -78 ºC durante 1 hora antes de la adición de 2,2-difluoroacetato (10 g, 80 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la solución de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (80 ml) a 0 ºC y después se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Toda la solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 5-10 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 54,4 Hz, 1H).

Etapa B: <u>*(S* y R)-1-(5-Bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroetanol</u>

A una solución de 1-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroetanona (1,0 g, 4,2 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió

$NaBH_4$ (180 mg, 4,6 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml) a 0 ºC. Después de eso, se retiró metanol al vacío, la solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Toda la solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 7,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,89 (td, J = 54,4, 3,9 Hz, 1H), 4,92 - 4,84 (m, 1H), 4,52 (a, 1H).

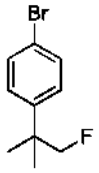
Esquema n.º 7
Intermedio n.º 8



(*S* y R)-2-(5-Bromopiridin-2-il)-1,1-difluoropropan-2-ol

A una solución de 1-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroetanona (1,5 g, 6,4 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución 3 N de MeMgBr en THF (3,2 ml, 9,6 mmol) a -15 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 10 minutos y después se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Toda la solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 1-3 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,76 (t, J = 56,4 Hz, 1H), 5,22 (a, 1H), 1,60 (s, 3H).

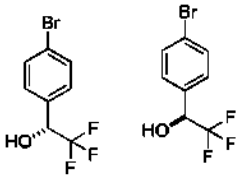
Esquema n.º 8
Intermedio n.º 9



1-Bromo-4-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)benceno

Se disolvió 2-(4-bromofenil)-2-metilpropan-1-ol (500 mg, 2,182 mmol) en diclorometano (7,2 ml) en un vial de 20 ml. Después se añadió lentamente trifluoruro de dietilaminosulfuro (0,433 ml, 3,27 mmol) a una solución y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Momento en el cual, se añadió un adicional de 0,5 equiv. de DAST y se agitó durante un adicional de 4 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,42 (d, 2H), 7,10 - 7,09 (d, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

Esquema n.º 9
Intermedios n.º 10-1 y 10-2

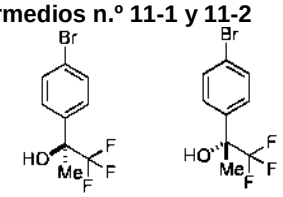


(R o S)-1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol

Se disolvió 4'-bromo-2,2,2-trifluoroacetofenona (3,00 ml, 19,8 mmol) en MeOH (66 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió borohidruro sódico (0,748 g, 19,8 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente a la que se mantuvo durante 3 horas más. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, se concentró al vacío y el resto en bruto se purificó usando MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5 % en

hexanos) para proporcionar una mezcla racémica del compuesto del título. La mezcla se resolvió a los enantiómeros constituyentes por purificación SFC quiral (Chiral Technology OJ-H 2,1 X 25 cm, 5 uM; fase móvil: alcohol isopropílico al 5 %/CO_2) para proporcionar los compuestos del título como enantiómeros individuales. **Intermedio** n.º **10-1**: Primer enantiómero para eluir; (R o S)-1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 - 7,54 (d, 2H), 7,37 - 7,35 (d, 2H), 5,03 - 4,98 (m, 1H), 2,79 (s a, 1H). **Intermedio** n.º **10-2**: Segundo enantiómero para eluir; (R o S)-1-(4-Bromofenil)-2,2,2- trifluoroetanol; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 - 7,54 (d, 2H), 7,37 - 7,35 (d, 2H), 5,03 - 4,98 (m, 1H), 2,79 (s a, 1H).

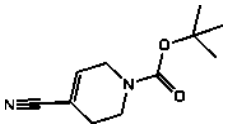
Esquema n.º 9
Intermedios n.º 11-1 y 11-2



(*S* o R)-2-(4-Bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

Se disolvió 4'-bromo-2,2,2-trifluoracetofenona (1,80 ml, 11,9 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml), se enfrió a 0 ºC y se añadió bromuro de metilmagnesio (19,8 ml, 59,3 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 ºC durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, se concentró al vacío y el resto en bruto se purificó directamente por MPLC sobre gel de sílice (usando un gradiente de elución de acetato de etilo al 0-25 % en hexanos para proporcionar una mezcla racémica del compuesto del título. La mezcla se resolvió a los enantiómeros constituyentes por purificación SFC quiral (Chiral Technology AZ-H 2,1 X 25 cm, columna de 5 uM; fase móvil: metanol al 5 %/CO_2) para proporcionar los compuestos del título como enantiómeros individuales. **Intermedio** n.º **11-1**: Primer enantiómero para eluir; (S o R)-2-(4-Bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 - 7,52 (d, 2H), 7,46 - 7,45 (d, 2H), 2,64 (s a, 1H), 1,76 (s, 3H). **Intermedio** n.º **11-2:** Segundo enantiómero para eluir; (S o R)-2-(4-Bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 - 7,52 (d, 2H), 7,46 - 7,45 (d, 2H), 2,64 (s a, 1H), 1,76 (s, 3H).

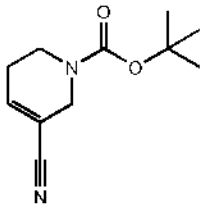
Esquema n.º 13
Intermedio n.º 12



4-ciano-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,189 ml, 2,43 mmol) a una mezcla de 4-ciano-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,21 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,579 ml, 3,31 mmol) en cloroformo (8,8 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 45 minutos, y después se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después, se filtró la solución seca. El filtrado se concentró al vacío, y el resto se disolvió en piridina (5,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La solución lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró la solución seca. El filtrado se concentró al vacío, y el resto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (usando un gradiente de elución del 0-100 %, acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6,55 (s a, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,55 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,34 (s a, 2H), 1,46 (s, 9H).

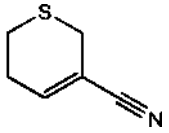
Esquema n.º 14
Intermedio n.º 13



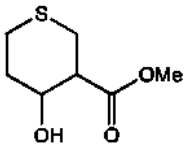
5-ciano-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución de n-butillitio (2,8 ml, 7,0 mmol, 2,5 M en hexanos) se añadió a una solución de diisopropilamina (1,0 ml, 7,0 mmol) en THF (10,0 ml) a -78 ºC. El baño de refrigeración se retiró durante 15 minutos, y después la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 ºC. Una solución de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 5,0 mmol) en THF (6 ml) se añadió gota a gota a la solución enfriada de LDA durante 5 minutos, mantenida durante 15 minutos, y después, se añadió en una porción *N-(5*-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-*N*-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (2,4 g, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 15 minutos, y después el baño de refrigeración se retiró. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos después de la retirada del baño de refrigeración, y después se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el resto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando un gradiente de elución del 0-20 %, éter dietílico/hexanos) para proporcionar 5-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo como el segundo regioisómero para eluir. Una porción del producto (123 mg, 0,371 mmol) se combinó con cianuro de cinc (52 mg, 0,450 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (64 mg, 0,056 mmol) y DMF (1,9 ml) en un tubo de microondas. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 100 ºC durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el resto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando un gradiente de elución del 0-100%, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6,73 (s a, 1H), 4,02 (s a, 2H), 3,49 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,29 (s a, 2H), 1,47 (s, 9H).

Esquema n.º 27
Intermedio n.º 14

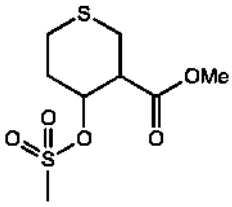


5,6-Dihidro-2*H*-tiopiran-3-carbonitrilo



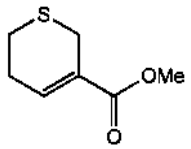
Etapa A: 4-hidroxitetrahidro-2*H*-tiopiran-3-carboxilato de metilo

Una solución de 4-oxotetrahidro-2*H*-tiopiran-3-carboxilato de metilo (3,00 g, 17,2 mmol) en THF (57 ml) se agitó a 0 ºC. Se añadió borohidruro sódico (1,30 g, 34,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se estabilizó térmicamente con un baño de agua y se inactivó cuidadosamente con HCl acuoso 1 N. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. El resto se llevó hacia adelante sin purificación adicional.



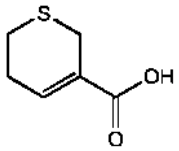
Etapa B: 4-((metilsulfonil)oxi)tetrahidro-2*H*-tiopiran-3-carboxilato de metilo

Una solución de 4-hidroxitetrahidro-2*H*-tiopiran-3-carboxilato de metilo (3,00 g, 17,0 mmol) en DCM (170 ml) se agitó a 0 ºC. Se añadió DIPEA (5,95 ml, 34,0 mmol) seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (1,95 g, 17,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 30 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos más. La mezcla se diluyó cuidadosamente con agua y se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCL acuoso 1 N, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. El resto se llevó hacia adelante sin purificación adicional.



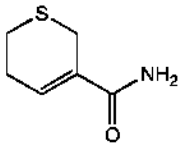
Etapa C: <u>5,6-dihidro-2*H*-tiopiran-3-carboxilato de metilo</u>

A una solución de 4-((metilsulfonil)oxi)tetrahidro-2*H*-tiopiran-3-carboxilato de metilo (4,33 g, 17,0 mmol) en DCM (170 ml) se le añadió DBU (3,89 g, 25,5 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo a 50 ºC durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con HCl acuoso 1 N. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando un gradiente de elución de EtOAc al 0-45 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,12-7,13 (m, 1 H); 3,75 (s, 3 H); 3,36 (c, J = 2,2 Hz, 2 H); 2,68 (t, J = 5,8 Hz, 2 H); 2,51-2,52 (m, 2 H).



Etapa D: <u>Ácido 5,6-dihidro-2*H*-tiopiran-3-carboxílico</u>

A una solución de 5,6-dihidro-2*H*-tiopiran-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 6,32 mmol) en 10:1 MeOH:THF (16,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,30 g, 13 mmol) en agua (15 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó cuidadosamente con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. El resto se llevó hacia adelante sin purificación adicional.



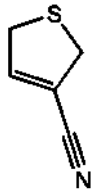
Etapa E: <u>5,6-Dihidro-2*H*-tiopiran-3-carboxamida</u>

A una solución de ácido 5,6-dihidro-2*H*-tiopiran-3-carboxílico (0,84 g, 5,8 mmol) en DMF (29 ml) se le añadió DIPEA (3,4 g, 26 mmol), seguido de TBTU (4,1 g, 13 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después, se añadió HMDS (2,1 g, 13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron de nuevo con HCl acuoso 1 N, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El resto en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando un gradiente de elución de MeOH al 0-5 %/DCM). Se identificaron las fracciones deseadas, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6,68-6,69 (m, 1 H); 3,38 (c, J = 2,2 Hz, 2 H); 2,70 (t, J = 5,8 Hz, 2 H); 2,50-2,51 (m, 2 H).

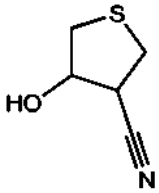
Etapa F: <u>5,6-Dihidro-2*H*-tiopiran-3-carbonitrilo</u>

A una solución de 5,6-dihidro-2*H*-tiopiran-3-carboxamida (0,40 g, 2,8 mmol) en DCM (6,0 ml) se le añadió TEA (0,56 g, 5,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC, después, se añadió cloruro de tricloroacetilo (0,56 g, 3,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 15 minutos antes de tratarse con agua enfriada con hielo y después NaOH acuoso 1 N. La mezcla se agitó durante 10 minutos, después, se acidificó cuidadosamente con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El resto en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando un gradiente de elución de EtOAc al 0-45 %/hexanos). Se identificaron las fracciones deseadas, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 6,70-6,71 (m, 1 H); 3,23 (c, J = 2,3 Hz, 3 H); 2,71 (t, J = 5,8 Hz, 3 H); 2,48-2,49 (m, 2 H).

Esquema n.º 25
Intermedio n.º 15

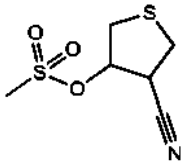


2,5-Dihidrotiofeno-3-carbonitrilo



Etapa A: 4-Hidroxitetrahidrotiofeno-3-carbonitrilo

Una solución de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carbonitrilo (1,0 g, 7,9 mmol) en EtOH (39 ml) se agitó a 0 ºC. Se añadió borohidruro sódico (0,50 g, 12 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se estabilizó térmicamente con un baño de agua y se inactivó cuidadosamente con ácido acético. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. El resto se llevó hacia adelante sin purificación adicional.



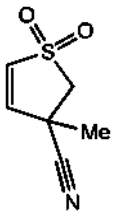
Etapa B: Metanosulfonato de 4-cianotetrahidrotiofen-3-ilo

Una solución de 4-hidroxitetrahidrotiofeno-3-carbonitrilo (1,0 g, 7,7 mmol) en DCM (15 ml) se agitó a 0 ºC. Se añadió TEA (4,3 ml, 31 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (1,77 g, 15,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 30 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos más. La mezcla se diluyó cuidadosamente con agua y se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCL acuoso 1 N, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El resto en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando un gradiente de elución de MeOH al 0-5 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

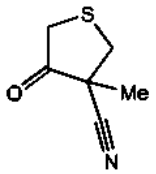
Etapa C: 2,5-Dihidrotiofeno-3-carbonitrilo

A una solución de metanosulfonato de 4-cianotetrahidrotiofen-3-ilo (0,63 g, 3,0 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió DBU (0,69 g, 4,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo a 50 ºC durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con HCl acuoso 1 N. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6,72 (t, J = 2,3 Hz, 1 H); 3,88-3,89 (m, 4 H).

Esquema n.º 26
Intermedio n.º 16

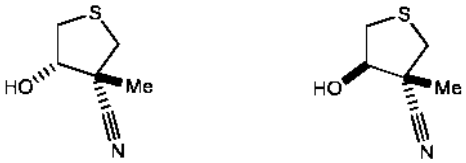


1,1-dióxido de 3-metil-2,3-dihidrotiofeno-3-carbonitrilo



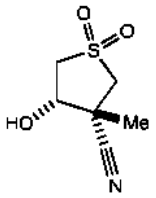
Etapa A: <u>3-Metil-4-oxotetrahidrotiofeno-3-carbonitrilo</u>

A una solución de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carbonitrilo (0,50 g, 3,9 mmol) en acetona anhidro (7,8 ml) se le añadió carbonato potásico (1,63 g, 11,8 mmol), seguido de yodometano (0,56 g, 3,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 35 ºC durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró cuidadosamente al vacío para proporcionar el compuesto del título. El resto se llevó hacia adelante sin purificación adicional.



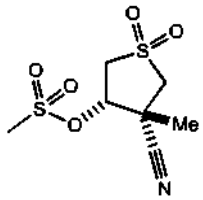
Etapa B: <u>(3R,4S y 3S,4R)-4-Hidroxi-3-metiltetrahidrotiofeno-3-carbonitrilo y (3R,4R y 3S,4S)-4-hidroxi-3-metiltetrahidrotiofeno-3-carbonitrilo</u>

De acuerdo con el protocolo descrito para el **Intermedio 15, etapa A,** 4-hidroxitetrahidrotiofeno-3-carbonitrilo, se prepararon los compuestos del título. **Intermedio 16-B1:** (3R,4S y 3S,4R)-4-hidroxi-3-metiltetrahidrotiofeno-3-carbonitrilo: RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD): δ 4,06-4,08 (m, 1 H); 3,19 (d, J = 11,0 Hz, 1 H); 3,08 (dd, J = 11. 1,5, 7 Hz, 1 H); 2,86-2,87 (m, 2 H); 1,43 (d, J = 1,3 Hz, 3 H. **Intermedio 16-B2:** (3S,4S y 3R,4R)-4-hidroxi-3-metiltetrahidrotiofeno-3-carbonitrilo: RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD): δ 4,40 (t, J = 4,4 Hz, 1 H); 3,25 (dd, J = 11,4, 5,0 Hz, 1 H); 3,10 (d, J = 10,9 Hz, 1 H); 2,90 (d, J = 10,9 Hz, 1 H); 2,81 (dd, J = 11,4, 3,8 Hz, 1 H); 1,48 (s, 3 H).



Etapa C: <u>1,1-dióxido de (3R,4S y 3S,4R)-4-hidroxi-3-metiltetrahidrotiofeno-3-carbonitrilo</u>

Se disolvió (3R,4S y **<u>3S,4R)-4-hidroxi-3-metiltetrahidrotiofeno-3-carbonitrilo</u>** (140 mg, 0,98 mmol) en DCM (4,9 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Se añadió *m*-CPBA (340 mg, 2,0 mmol) en tres porciones y la mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla se diluyó con tiosulfato sódico acuoso 1 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó de nuevo con tiosulfato sódico acuoso 1 M, $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El resto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando un gradiente de elución de EtOAc al 0-100%/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (600 MHz, CD_3OD): δ 4,40 (t, J = 6,5 Hz, 1 H); 3,70 (d, J = 13,6 Hz, 1 H); 3,56 (dd, J = 13,8, 6,2 Hz, 1 H); 3,29-3,30 (m, 1 H); 3,23 (dd, J = 13,7, 6,8 Hz, 1 H); 1,60 (s, 3 H).



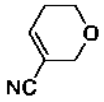
Etapa D: <u>Metanosulfonato de (3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-ilo</u>

De acuerdo con el protocolo descrito para el **Intermedio 15, etapa B,** 4-cianotetrahidrotiofen-3-il metanosulfonato, se preparó el compuesto del título. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5,27-5,28 (m, 1 H); 3,74 (d, J = 13,6 Hz, 1 H); 3,66-3,69 (m, 2 H); 3,30 (d, J = 13,6 Hz, 1 H); 3,24 (s, 3 H); 3,14 (s, 3 H).

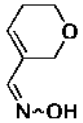
Etapa E: <u>1,1-dióxido de 3-metil-2,3-dihidrotiofeno-3-carbonitrilo</u>

De acuerdo con el protocolo descrito para el **Intermedio 15, etapa C,** 2,5-dihidrotiofeno-3-carbonitrilo, se preparó el compuesto del título. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6,83 (d, J = 6,6 Hz, 1 H); 6,68 (d, J = 6,6 Hz, 1 H); 3,71 (d, J = 13,7 Hz, 1 H); 3,29 (d, J = 13,7 Hz, 1 H); 1,79 (s, 3 H).

Esquema n.º 15
Intermedio n.º 17



<u>5,6-Dihidro-2*H*-piran-3-carbonitrilo</u>



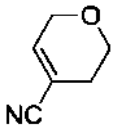
Etapa A: <u>(E o Z)-5,6-Dihidro-2*H*-piran-3-carbaldehído oxima</u>

A una solución enfriada (0 ºC) de 5,6-dihidro-2*H*-piran-3-carbaldehído (10 g, 89 mmol) y sal del ácido clorhídrico de hidroxilamina (12,0 g, 178 mmol) en agua (80 ml) se le añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (6,4 g, 160 mmol) en agua (20 ml). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución resultante se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N a pH 3-4, y después se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Todas las soluciones orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2x50 ml) y salmuera (2x50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,76 (s, 1H), 6,15 (a, 1H), 4,35 (d, *J*= 1,8 Hz, 2H), 3,86 (t, *J= 5,7 Hz,* 2H), 2,32 - 2,31 (m, 2H).

Etapa B: <u>5,6-Dihidro-2*H*-piran-3-carbonitrilo</u>

A una solución de *(E* o Z)-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-carbaldehído oxima (1,0 g, 7,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadieron secuencialmente tripropilfosfónico anhídrido (5,0 g, 16 mmol) y trietilamina (4,0 g, 40 mmol). La solución resultante se agitó a 50 ºC durante 1 hora, después, se acidificó con una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico a pH 2-3 y se extrajo con diclorometano (3x40 ml). Todas las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 2-4 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,80 - 6,78 (m, 1H), 4,22 *(d, J* = 2,0 Hz, 2H), 3,82 *(t, J* = 5,6 Hz, 2H), 2,36 - 2,31 (m, 2H).

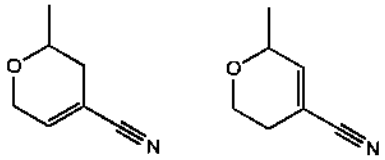
Esquema n.º 28
Intermedio n.º 18



<u>3,6-Dihidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo</u>

A una solución de cianuro de trimetilsililo (28,0 g, 288 mmol) en diclorometano (100 ml), se le añadieron secuencialmente tetrahidro-4H-piran-4-ona (24 g, 243 mmol) y triflato de trimetilsililo (1,6 g, 7,2 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a 0 ºC durante 1 hora antes de la adición de piridina (300 ml) y cloruro de fosforilo (110 g, 719 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas y después se vertió en una mezcla de una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (600 ml), hielo picado (180 ml) y éter (600 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos y después se extrajo con éter (3x1 l). Toda la solución orgánica se lavó con salmuera (2x300 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 1-2 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,62 - 6,59 (m, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 3,78 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,34 - 2,30 (m, 2H).

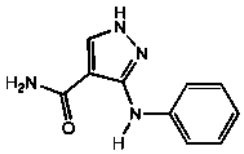
Esquema n.º 29
Intermedios n.º 19-1 y 19-2



2-Metil-3,6-dihidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo y 6-metil-3,6-dihidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo

Se recogió 2-metildihidro-2*H*-piran-4(3H)-ona (1,0 g, 8,8 mmol) en 1:1 agua:éter dietílico (30 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Se añadió metabisulfito sódico (0,97 g, 5,1 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 40 minutos. Se añadió cianuro potásico (0,90 g, 14 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación vigorosamente durante 2 horas antes de repartirse entre éter dietílico y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El resto, usado sin purificación adicional, se disolvió en piridina (6,6 ml) y se agitó a 0 ºC. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,86 g, 7,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas. La mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con HCl acuoso 1 N (3 x), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como una mezcla de regioisómeros. El resto se usó sin purificación adicional.
Intermedio n.º 19-1: 2-Metil-3,6-dihidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo: RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6,50 (c, J = 1,8 Hz, 1 H); 4,23-4,35 (m, 1 H); 3,99 (ddd, J = 11,7, 5,7, 2,5 Hz, 1 H); 3,60-3,65 (m, 1 H); 2,40-2,48 (m, 1 H); 2,10-2,20 (m, 1 H); 1,24-1,28 (m, 3 H).
Intermedio n.º 19-2: 6-Metil-3,6-dihidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo: RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6,62 (dt, J = 3,7, 1,9 Hz, 1 H); 4,23-4,35 (m, 1 H); 3,99 (ddd, J = 11,7, 5,7, 2,5 Hz, 1 H); 3,60-3,65 (m, 1 H); 2,40-2,48 (m, 1 H); 2,10-2,20 (m, 1 H); 1,24-1,28 (m, 3 H).

Esquema n.º 16
Intermedio n.º 20-1

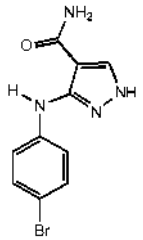
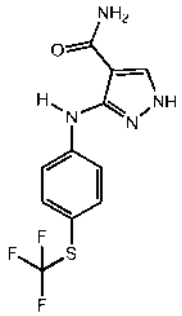
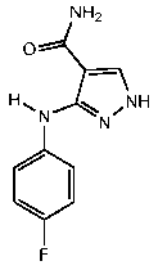
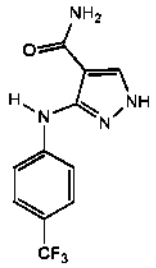
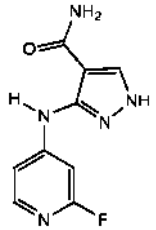
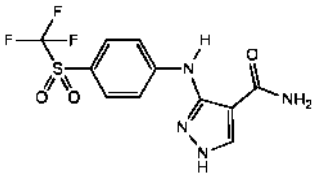


3-(Fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

Se combinaron 3-amino-1*H*-pirazol-4-carboxamida (19,8 g, 157 mmol), K_3PO_4 (66,7 g, 314 mmol), bromobenceno (23,2 ml, 220 mmol) y 2-propanol (785 ml) en un matraz de fondo redondo y se purgaron con una corriente de gas N_2 durante 40 minutos. Se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (1,80 g, 1,96 mmol) y 2-di-*t*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri-*i*-propilbifenilo (3,77 g, 7,85 mmol) y la reacción se purgó durante un adicional de 5 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 ºC y se dejó agitar en una atmósfera de N_2 durante 12 horas. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante un adicional de 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se filtró a través de celite (lentamente). La celite se lavó con EtOAc (300 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío para proporcionar un aceite que se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando un gradiente de elución de MeOH al 0-10 %/DCM). El producto principal de fr bajo, se aisló para proporcionar un sólido oleoso de color rojizo-pardo. El sólido de color pardo se suspendió en 40 ml de MeOH caliente, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (40 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se filtró. El sólido se secó por succión durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color melocotón. LRMS (IEN) calculado para $C_{10}H_{10}N_4O$ $[M+H]^+$: 203, Encontrado: 203.

Los intermedios siguientes mostrados en la **TABLA 1** se prepararon de acuerdo con el Esquema n.º 16 siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Intermedio n.º 20-1,** que pueden conseguirse por los expertos en la materia técnica de síntesis orgánica.

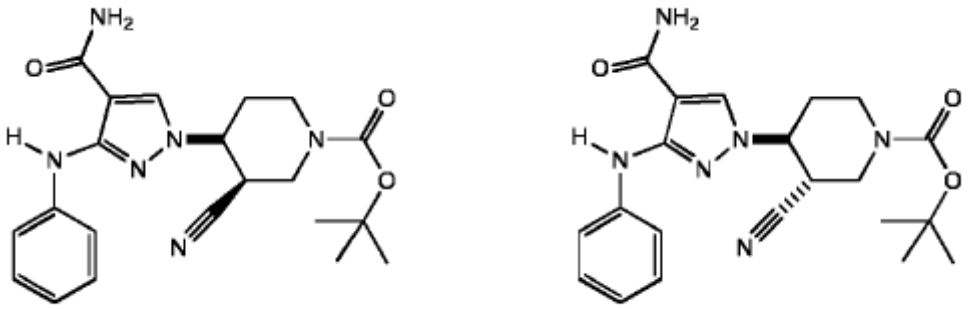
TABLA 1:

Intermedio	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta $[M+H]^+$
20-2		**3-[(4-bromofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 280, Encontrado 280**
20-3		**3-({4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 303, Encontrado 303**
20-4		**3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 221, Encontrado 221**
20-5		**3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 271, Encontrado 271**
20-6		**3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 222, Encontrado 222**
20-7		**3-({4-[(Trifluorometil)sulfonil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 335, Encontrado 335**

EJEMPLOS DE LA INVENCIÓN INSTANTÁNEA

Los siguientes procedimientos experimentales detallan la preparación de ejemplos específicos de la presente invención. Los ejemplos son solo para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera.

Esquema n.º 19
Ejemplos n.º 1-1 y n.º 1-2

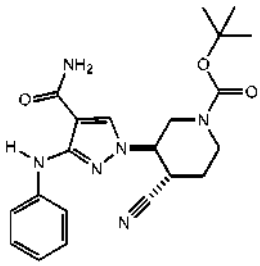


(3*R*,4*S* y 3*S*,4*R*)-4-[4-(aminocarbonil)-3-anilino-1*H*-pirazol-1-il]-3-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3*S*,4*S* y 3*R*,4*R*)-4-[4-(aminocarbonil)-3-anilino-1*H*-pirazol-1-il]-3-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

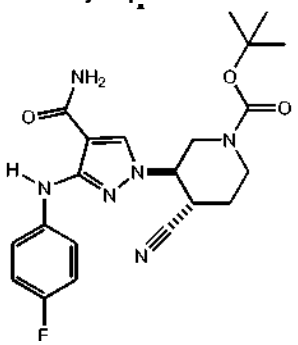
Se combinó 5-ciano-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo **(Intermedio n.º 13,** 34 mg, 0,16 mmol) con 3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida **(Intermedio n.º 20-1,** 66 mg, 0,33 mmol) y DBU (0,049 ml, 0,33 mmol) en DMF (0,8 ml) y se calentó a 70 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v) para proporcionar los dos compuestos del título.
Ejemplo n.º 1-1: diastereómero que eluye primero, (3*R*,4*S* y 3*S*,4*R*)-4-[4-(aminocarbonil)-3-anilino-1*H*-pirazol-1-il]-3-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ□8,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,68-4,48 (m, 2H), 4,42 (ddd, *J* = 12,0, 4,0, 4,0 Hz, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,17-3,05 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,13 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,22 (s, 9H). LRMS (IEN) calculado para $C_{21}H_{27}N_6O_3$ $[M+H]^+$: 411, Encontrado: 411.
Ejemplo n.º 1-2: diastereómero que eluye segundo, (3*S*,4*S* y 3R,4R)-4-[4-(aminocarbonil)-3-anilino-1*H*-pirazol-1-il]-3-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc-butilo*. RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,74 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (d, *J*= 7,2 Hz, 2H), 7,27 (t, *J*= 7,2 Hz, 2H), 6,89 (t, *J*= 7,2 Hz, 1H), 5,58 (s a, 2H), 4,70-4,06 (m, 3H), 3,30 (t, *J*= 9,0 Hz, 1 H), 3,10-2,92 (m, 1H), 2,85 (t, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).
LRMS (IEN) calculado para $C_{21}H_{27}N_6O_3$ $[M+H]^+$: 411, Encontrado: 411.

Los esquemas siguientes mostrados en la **TABLA 2** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 19** siguiendo procedimientos similares a los descritos para los **Ejemplos n.º 1-1 y n.º 1-2,** que pueden conseguirse por los expertos en la materia técnica de síntesis orgánica, utilizando, pero sin limitarse a los productos intermedios descritos anteriormente.

TABLA 2:

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta $[M+H]^+$
1-3		**(3R,4S y 3S,4R)-3-[4-(aminocarbonil)-3-amino-1*H*-pirazol-1-il]-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**	**Calculado 411, Encontrado 411**

Esquema n.º 19
Ejemplo n.º 2-1

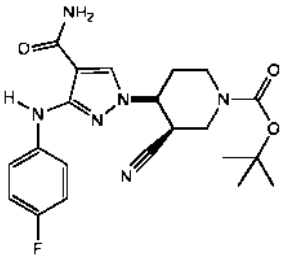
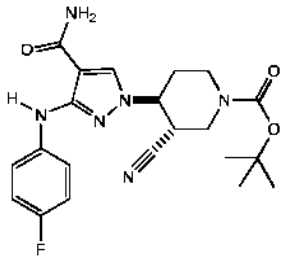


(3R,4S y 3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

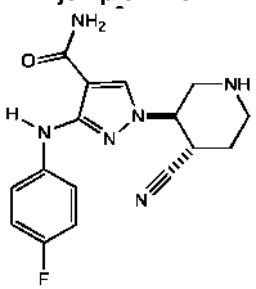
Se combinó 4-ciano-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio n.º 12,** 4,9 g, 12 mmol) con DBU (3,6 ml, 24 mmol) y 3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida (**Intermedio 20-4**, 2,6 g, 12 mmol) en EtOH (13 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 ºC durante 18 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El resto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 100 %). Se identificaron las fracciones deseadas, se combinaron y se combinaron al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,10 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,15 (s a, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,15-3,90 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,29-2,75 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

Los esquemas siguientes mostrados en la **TABLA 3** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 19** siguiendo procedimientos similares a los descritos para los **Ejemplos n.º 2-1,** que pueden conseguirse por los expertos en la materia técnica de síntesis orgánica, utilizando, pero sin limitarse a los productos intermedios descritos anteriormente.

TABLA 3:

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta $[M+H]^+$
2-2		**4-(4-carbamoil-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-3-cianopiperidin-1-carboxilato de (3R,4S y 3S,4R)-*terc*-butilo**	**Calculado 429, Encontrado 429**
2-3		**4-(4-carbamoil-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-3-cianopiperidin-1-carboxilato de (3S,4S y 3R,4R)-*terc*-butilo**	**Calculado 429, Encontrado 429**

Esquema n.º 23
Ejemplo n.º 3-1

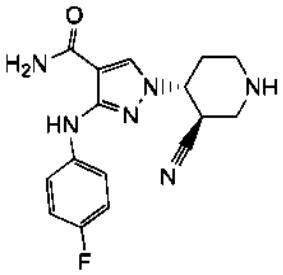
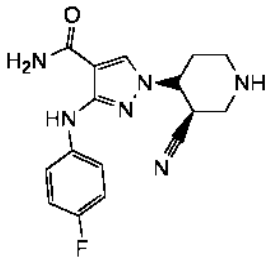


1-[(3R,4S y 3S,4R)-4-cianopiperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida

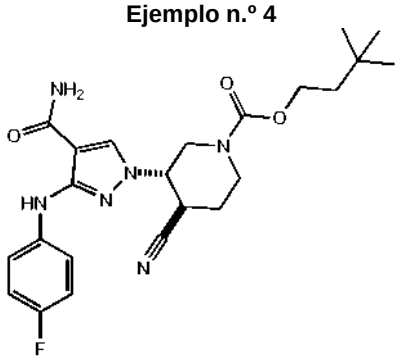
Se añadió ácido trifluoroacético (0,360 ml, 4,67 mmol) a una solución de (3R,4S y 3S,4R)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Ejemplo n.º 2-1,** 100 mg, 0,233 mmol) en DCM (2,26 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 horas. El disolvente y el reactivo en exceso se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal TFA. RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD):□ δ 9,22 (s a, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,87 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,23 (s a, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 4,66-4,61 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H). LRMS (IEN) calculado para $C_{16}H_{18}FN_6O$ $[M+H]^+$: 329, Encontrado: 329.

Los esquemas siguientes mostrados en la **TABLA 4** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 23** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 3-1**, que pueden conseguirse por los expertos en la materia técnica de síntesis orgánica, utilizando, pero sin limitarse a los productos intermedios descritos anteriormente.

TABLA 4:

Número de ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta $[M+H]^+$
3-2		**1-[(3R,4R y 3S,4S)-3-cianopiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 329, encontrado 329**
3-3		**1-[(3R,4R y 3S,4S)-3-cianopiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 329, encontrado 329**

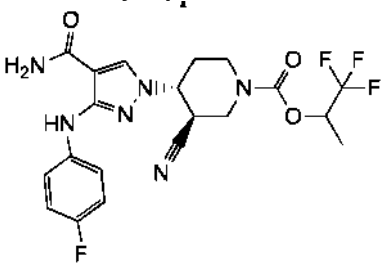
Esquema n.º 24
Ejemplo n.º 4



(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 3,3-dimetilbutilo

A una solución de 3,3-dimetil-1-butanol (10 mg, 0,097 mmol) en THF (0,48 ml) a temperatura ambiente se le añadió TEA (0,041 ml, 0,29 mmol). A esta mezcla de reacción, se le añadió rápidamente fosgeno (0,083 ml, 0,15 mmol, 20 % en tolueno). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC y se dejó reposar durante 15 minutos, después, se añadió trifluoroacetato de 1-[(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidinio (**Ejemplo n.º 3-1,**30 mg, 0,068 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 85 ºC durante 18 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El resto se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v) para proporcionar el compuesto del título. LRMS (IEN) calculado para $C_{23}H_{29}FN_6O_3$ $[M+H]^+$: 457, Encontrado: 457.

Esquema n.º 24
Ejemplo n.º 5-1

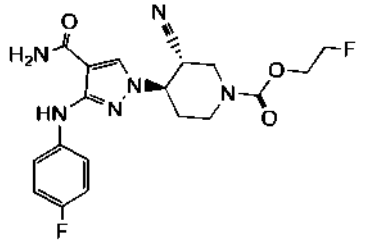
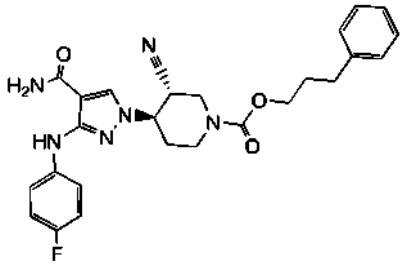
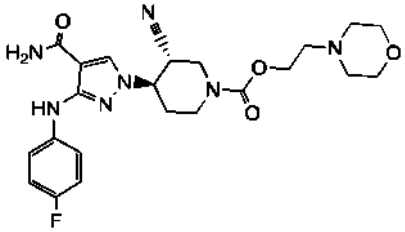
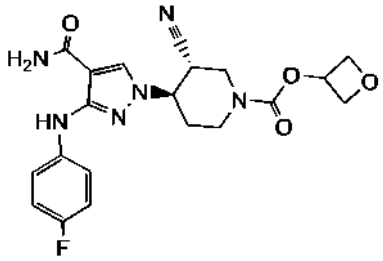
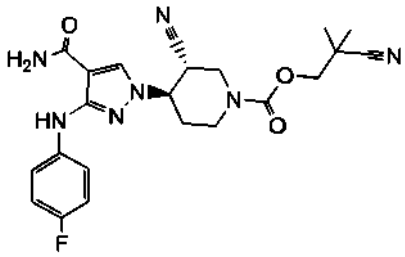
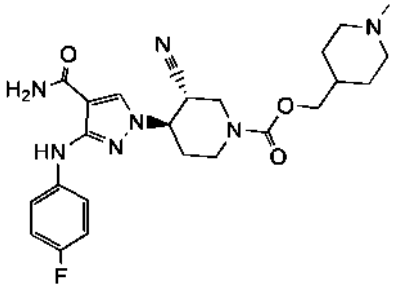


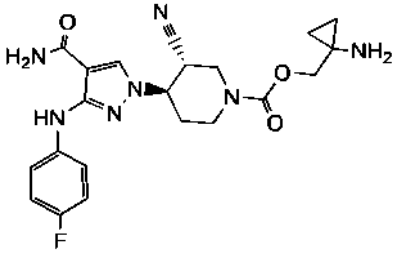
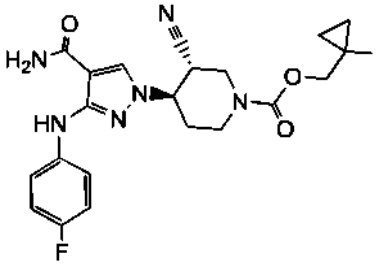
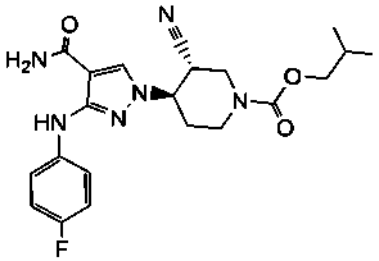
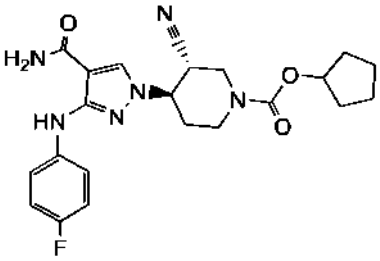
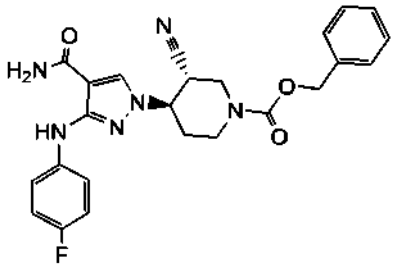
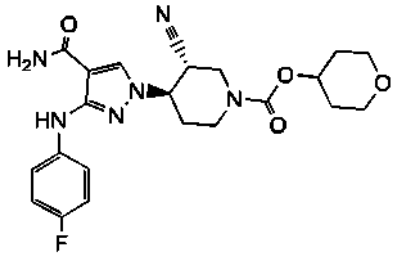
(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)aminol-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo

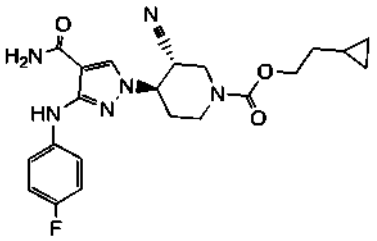
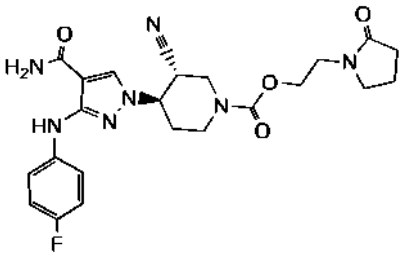
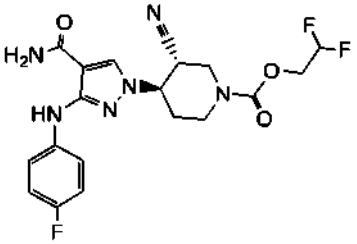
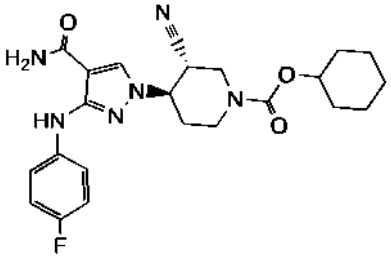
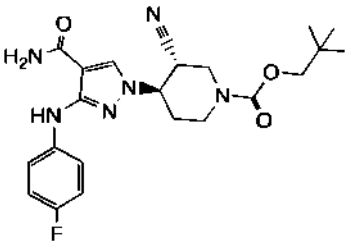
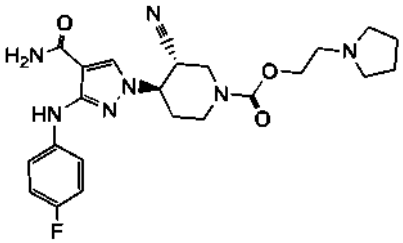
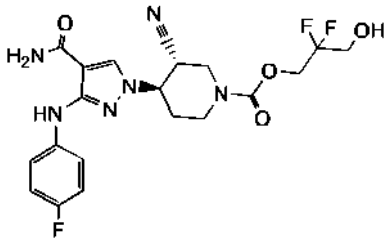
Se añadió trietilamina (0,10 ml, 0,72 mmol) a una solución de 1,1,1-trifluoro-2-propanol (21 mg, 0,18 mmol) y carbonato de N,N'-dissuccinimidilo (46 mg, 0,18 mmol) en DMSO (0,45 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió 1-[(3R,4R y 3S,4S)-3-cianopiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 3-2**, 56 mg, 0,09 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 horas. Las muestras se diluyeron a 1 ml de DMSO y se purificaron por cromatografía de fase inversa accionada por masas para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal TFA. RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD):□ δ 9,08 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,15 (s a, 1H), 7,03 (m a, 2H), 5,36-5,34 (m, 1H), 4,67 (s a, 1H), 4,32 (s a, 1H), 4,03-4,01 (m a, 1H), 3,11 (s a, 1H), 2,51-2,47 (m, 2H), 2,03 (m a, 1H), 1,94 (m a, 1H), 1,37 (d, J = 5,5 Hz, 3H). LRMS (IEN) calculado para $C_{20}H_{21}F_4N_6O_3$ $[M+H]^+$: 469, Encontrado: 469.

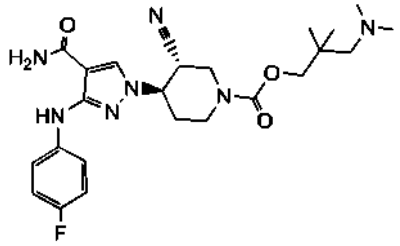
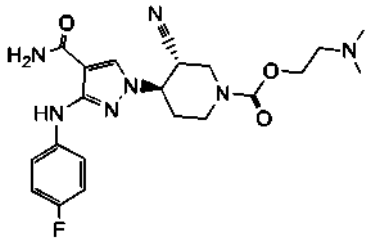
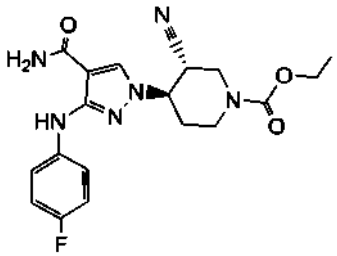
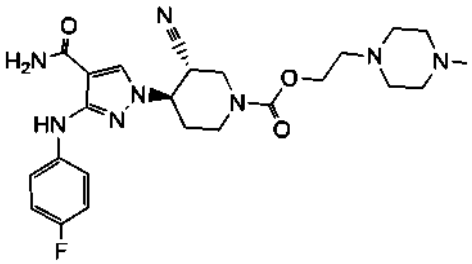
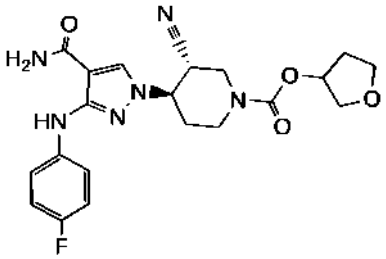
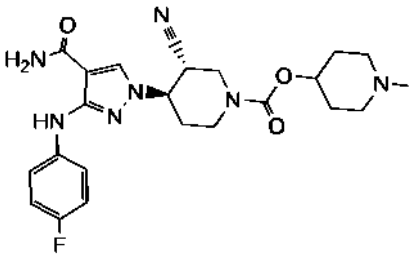
Los esquemas siguientes mostrados en la **TABLA 5** se prepararon de acuerdo con el Esquema n.º 24 siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 5-1,** que pueden conseguirse por los expertos en la materia técnica de síntesis orgánica, utilizando, pero sin limitarse a los productos intermedios descritos anteriormente.

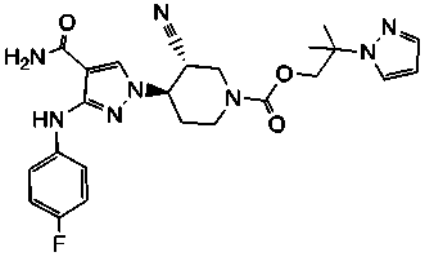
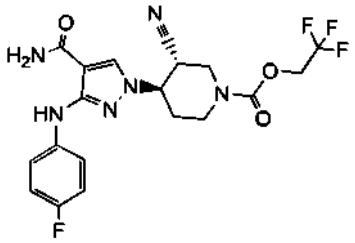
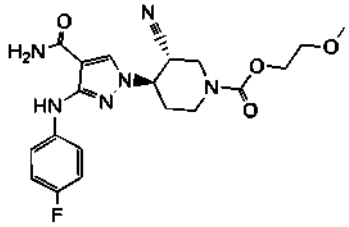
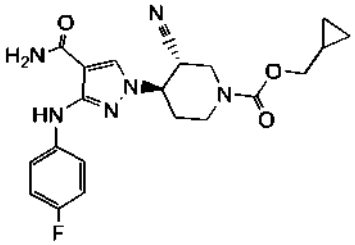
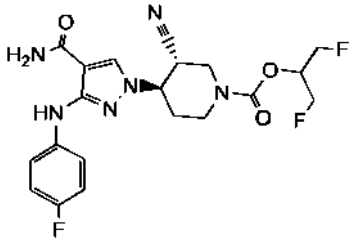
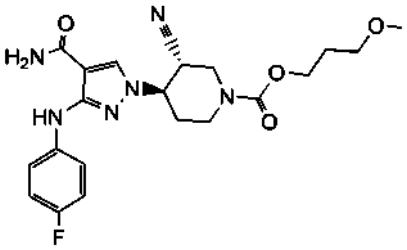
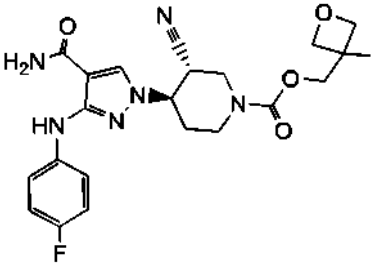
TABLA 5:

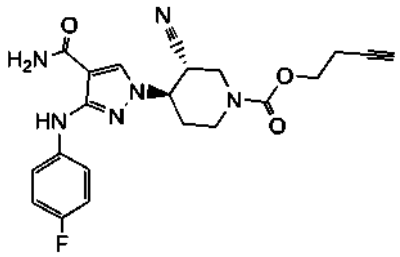
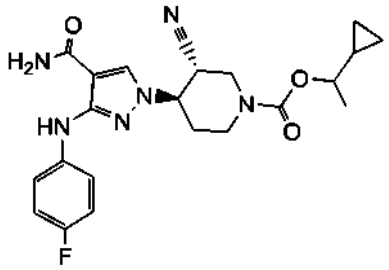
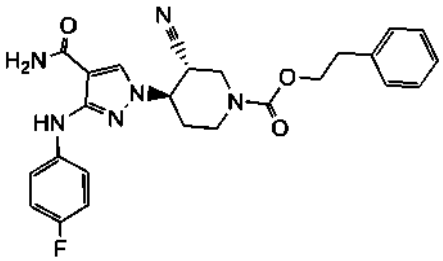
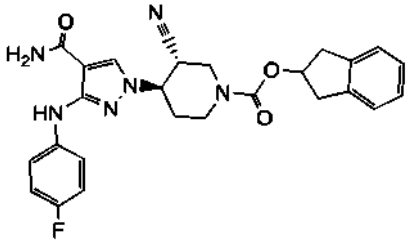
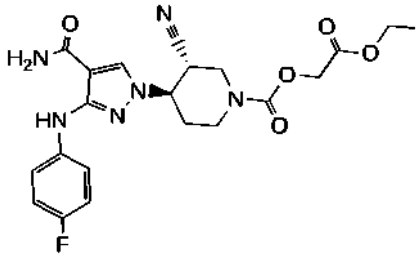
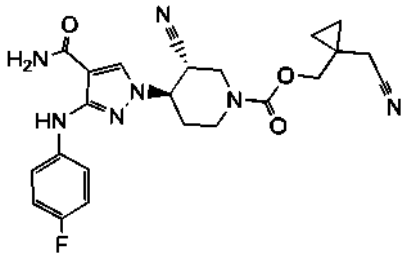
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta $[M+H]^+$
5-2		(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoroetilo	Calculado 419, encontrado 419
5-3		(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-fenilpropilo	Calculado 491, encontrado 491
5-4		(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-morfolin-4-iletilo	Calculado 486, encontrado 486
5-5		(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de oxetan-3-ilo	Calculado 429, encontrado 429
5-6		(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-ciano-2-metilpropilo	Calculado 454, encontrado 454
5-7		(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo	Calculado 484, encontrado 484

5-8		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de (1-aminociclopropil)metilo**	**Calculado 442, encontrado 442**
5-9		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de (1-metilciclopropil)metilo**	**Calculado 441, encontrado 441**
5-10		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino] -1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metilpropilo**	**Calculado 429, encontrado 429**
5-11		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclopentilo**	**Calculado 441, encontrado 441**
5-12		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de bencilo**	**Calculado 463, encontrado 463**
5-13		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo**	**Calculado 457, encontrado 457**

5-14		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-ciclopropiletilo**	**Calculado 441, encontrado 441**
5-15		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo**	**Calculado 484, encontrado 484**
5-16		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo**	**Calculado 437, encontrado 437**
5-17		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclohexilo**	**Calculado 455, encontrado 455**
5-18		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo**	**Calculado 443, encontrado 443**
5-19		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-pirrolidin-1-iletilo**	**Calculado 470, encontrado 470**
5-20		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato 2,2-difluoro-3-hidroxipropilo**	**Calculado 467, encontrado 467**

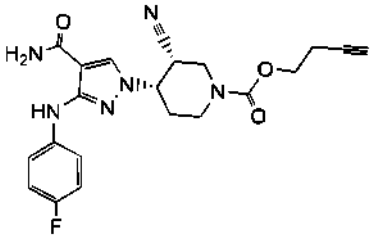
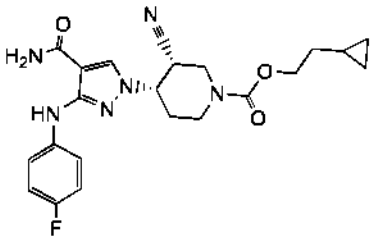
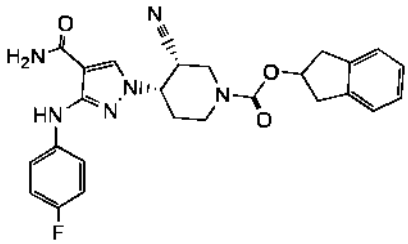
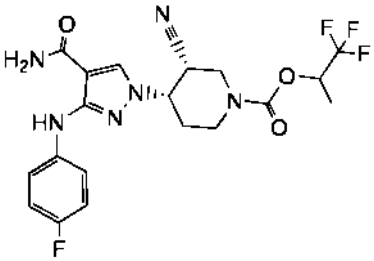
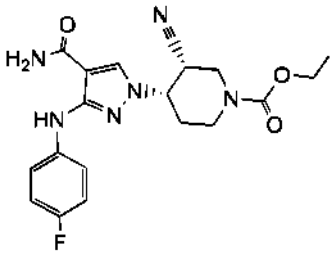
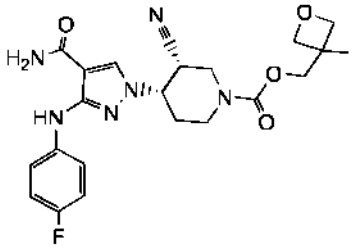
5-21		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo**	**Calculado 486, encontrado 486**
5-22		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo**	**Calculado 444, encontrado 444**
5-23		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de etilo**	**Calculado 401, encontrado 401**
5-24		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo**	**Calculado 499, encontrado 499**
5-25		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato tetrahidrofurano-3-ilo**	**Calculado 443, encontrado 443**
5-26		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 1-metilpiperidin-4-ilo**	**Calculado 470, encontrado 470**

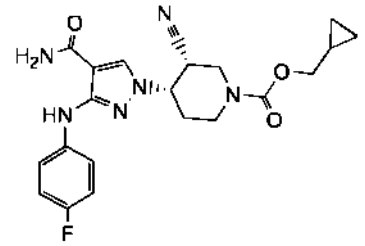
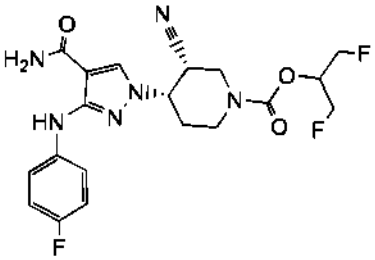
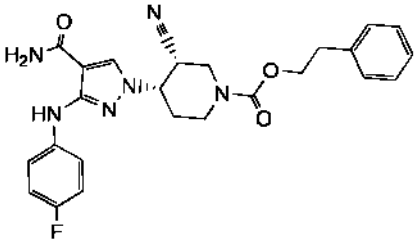
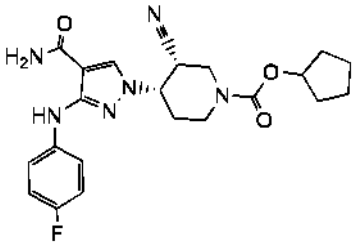
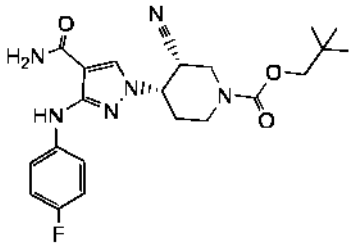
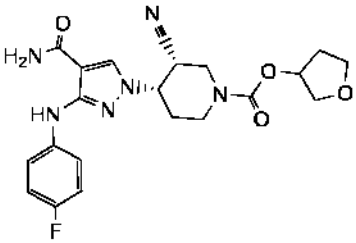
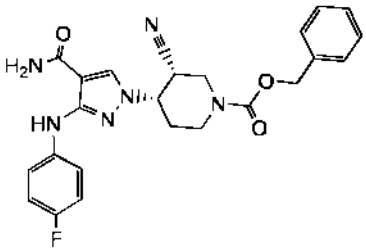
5-27		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propilo**	**Calculado 495, encontrado 495**
5-28		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo**	**Calculado 455, encontrado 455**
5-29		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo**	**Calculado 431, encontrado 431**
5-30		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclopropilmetilo**	**Calculado 427, encontrado 427**
5-31		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo**	**Calculado 451, encontrado 451**
5-32		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-metoxipropilo**	**Calculado 445, encontrado 445**
5-33		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de (3-metiloxetan-3-il)metilo**	**Calculado 457, encontrado 457**

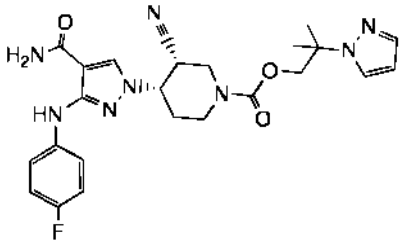
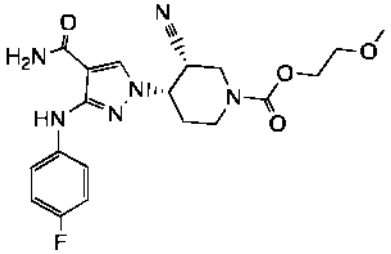
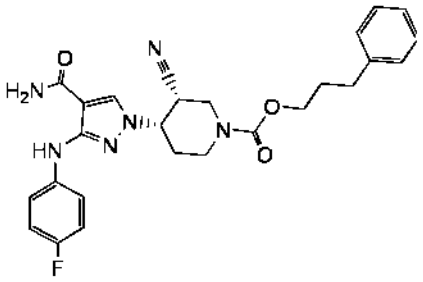
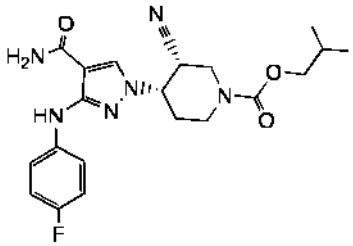
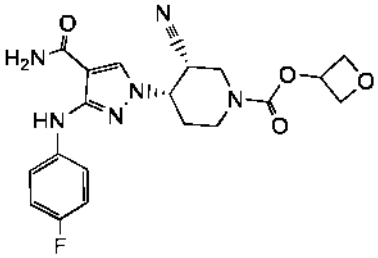
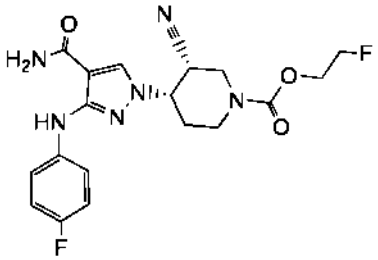
5-34		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de but-3-in-1-ilo**	**Calculado 425, encontrado 425**
5-35		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 1-ciclopropiletilo**	**Calculado 441, encontrado 441**
5-36		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-feniletilo**	**Calculado 477, encontrado 477**
5-37		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo**	**Calculado 489, encontrado 489**
5-38		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo**	**Calculado 459, encontrado 459**
5-39		**(3R,4R y 3S,4S)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de [1-(cianometil)ciclopropil]metilo**	**Calculado 466, encontrado 466**

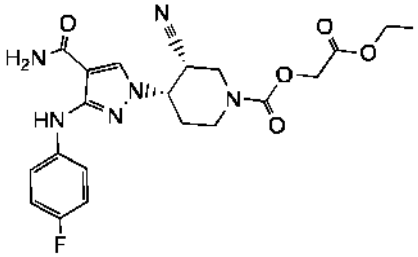
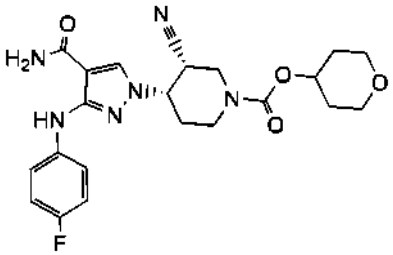
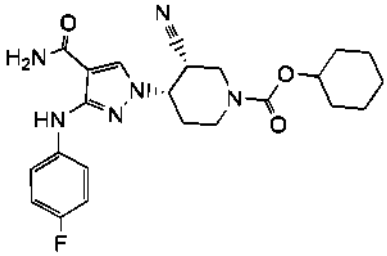
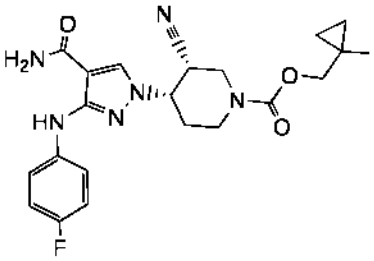
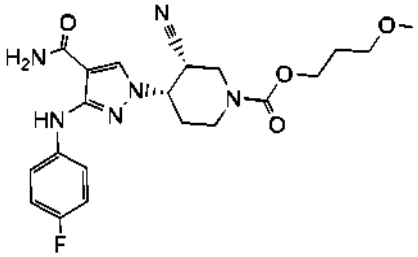
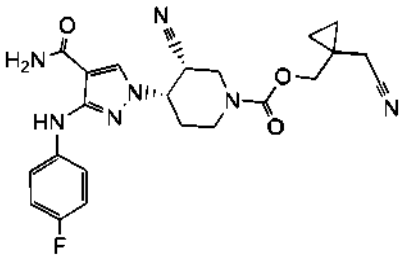
Los esquemas siguientes mostrados en **TABLA 6** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 24** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 5-1,** que pueden conseguirse por los expertos en la materia técnica de síntesis orgánica, utilizando, pero sin limitarse a los productos intermedios descritos anteriormente.

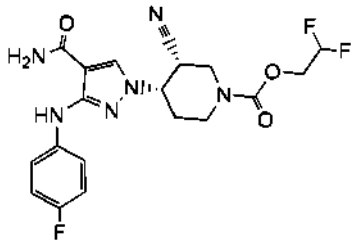
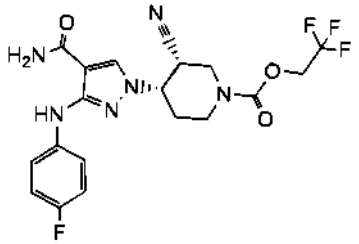
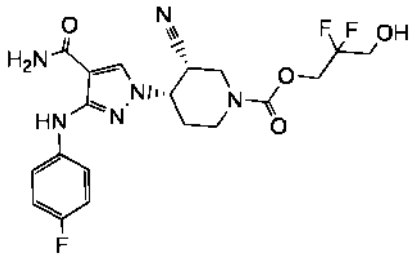
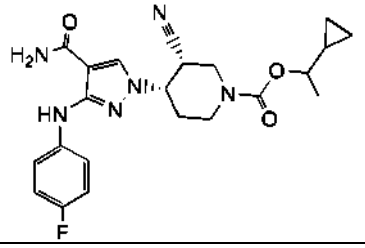
TABLA 6:

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta $[M+H]^+$
5-40		(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de but-3-in-1-ilo	Calculado 425, encontrado 425
5-41		(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-ciclopropiletilo	Calculado 441, encontrado 441
5-42		(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo	Calculado 489, encontrado 489
5-43		(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo	Calculado 469, encontrado 469
5-44		(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de etilo	Calculado 401, encontrado 401
5-45		(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de (3-metiloxetan-3-il)metilo	Calculado 457, encontrado 457

5-46		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclopropilmetilo**	**Calculado 427, encontrado 427**
5-47		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo**	**Calculado 451, encontrado 451**
5-48		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-feniletilo**	**Calculado 477, encontrado 477**
5-49		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclopentilo**	**Calculado 441, encontrado 441**
5-50		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo**	**Calculado 443, encontrado 443**
5-51		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo**	**Calculado 443, encontrado 443**
5-52		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de bencilo**	**Calculado 463, encontrado 463**

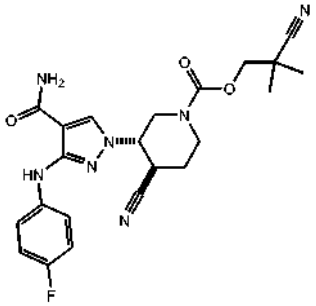
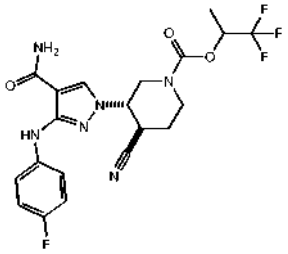
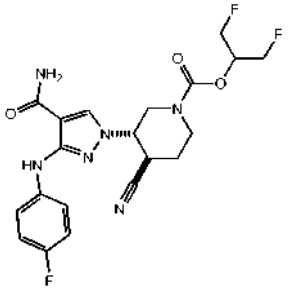
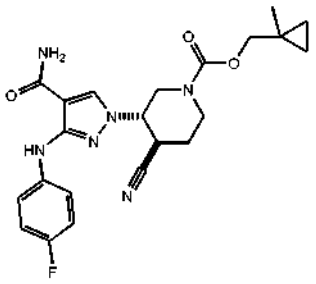
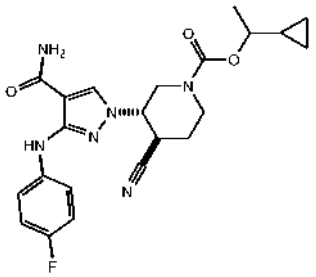
5-53		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propilo**	**Calculado 495, encontrado 495**
5-54		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo**	**Calculado 431, encontrado 431**
5-55		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-fenilpropilo**	**Calculado 491, encontrado 491**
5-56		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metilpropilo**	**Calculado 429, encontrado 429**
5-57		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de oxetan-3-ilo**	**Calculado 429, encontrado 429**
5-58		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoroetilo**	**Calculado 419, encontrado 419**

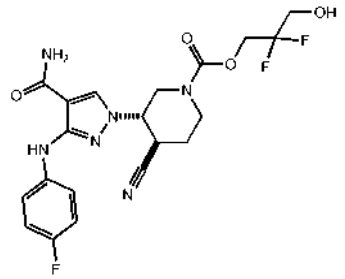
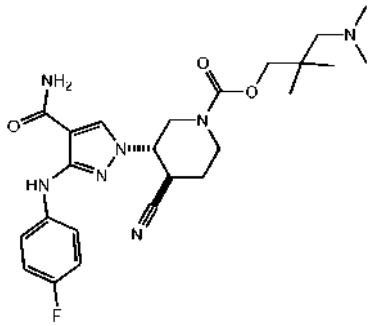
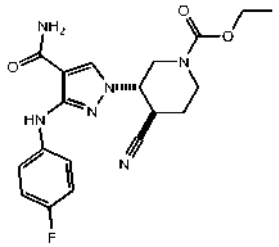
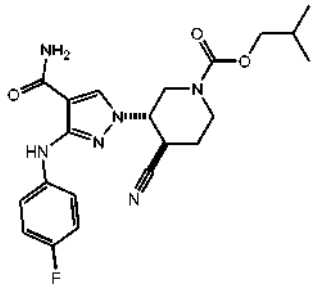
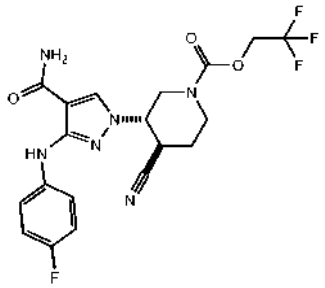
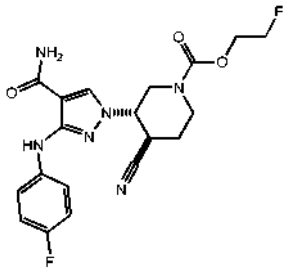
5-59		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo**	**Calculado 459, encontrado 459**
5-60		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo**	**Calculado 457, encontrado 457**
5-61		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclohexilo**	**Calculado 455, encontrado 455**
5-62		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de (1-metilciclopropil)metilo**	**Calculado 441, encontrado 441**
5-63		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-metoxipropilo**	**Calculado 445, encontrado 445**
5-64		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de [1-(cianometil)ciclopropil]metilo**	**Calculado 466, encontrado 466**

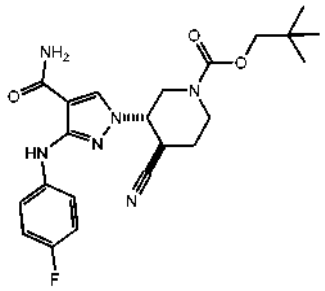
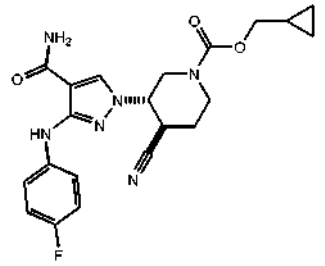
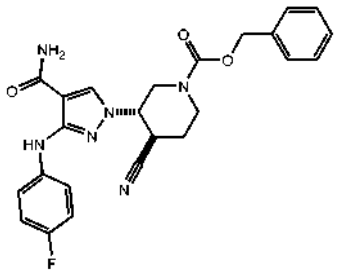
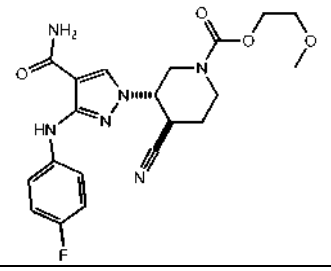
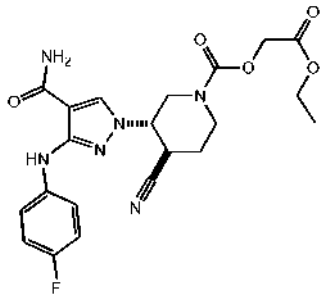
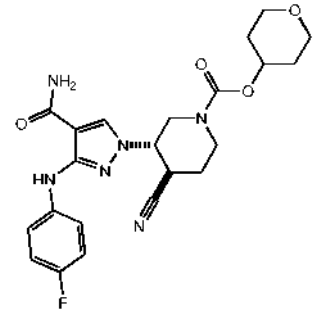
5-65		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo**	**Calculado 437, encontrado 437**
5-66		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo**	**Calculado 455, encontrado 455**
5-67		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato 2,2-difluoro-3-hidroxipropilo**	**Calculado 467, encontrado 467**
5-68		**(3R,4S y 3S,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato de 1-ciclopropiletilo**	**Calculado 441, encontrado 441**

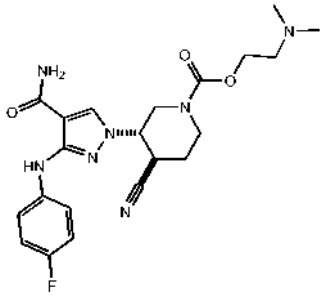
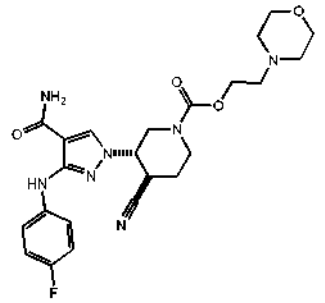
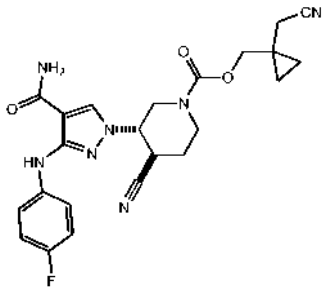
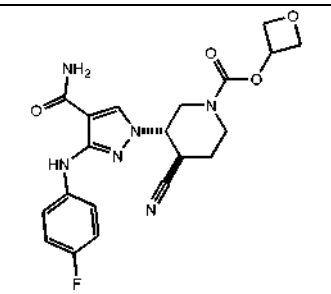
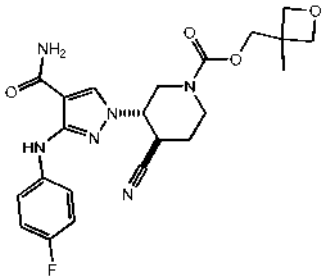
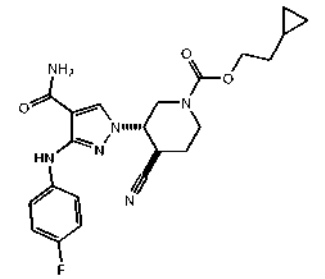
Los esquemas siguientes mostrados en **TABLA 7** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 24** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 5-1,** que pueden conseguirse por los expertos en la materia técnica de síntesis orgánica, utilizando, pero sin limitarse a los productos intermedios descritos anteriormente.

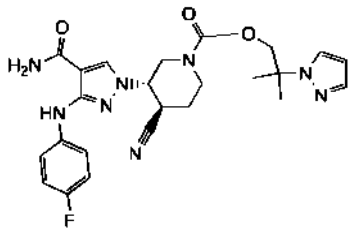
TABLA 7:

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta [M+H] +
5-69		(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-ciano-2-metilpropilo	Calculado 454, Encontrado 454
5-70		(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo	Calculado 469, Encontrado 469
5-71		(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo	Calculado 451, Encontrado 451
5-72		(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de (1-metilciclopropil)metilo	Calculado 441, Encontrado 441
5-73		(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 1-ciclopropiletilo	Calculado 441, Encontrado 441

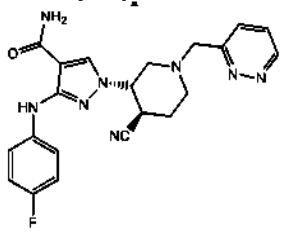
5-74		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoro-3-hidroxipropilo**	**Calculado 467, Encontrado 467**
5-75		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo**	**Calculado 486, Encontrado 486**
5-76		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de etilo**	**Calculado 401, Encontrado 401**
5-77		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metilpropilo**	**Calculado 429, Encontrado 429**
5-78		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo**	**Calculado 455, Encontrado 455**
5-79		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-fluoroetilo**	**Calculado 419, Encontrado 419**

5-80		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo**	**Calculado 443, Encontrado 443**
5-81		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de ciclopropilmetilo**	**Calculado 427, Encontrado 427**
5-82		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de bencilo**	**Calculado 463, Encontrado 463**
5-83		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo**	**Calculado 431, Encontrado 431**
5-84		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo**	**Calculado 459, Encontrado 459**
5-85		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo**	**Calculado 457, Encontrado 457**

5-86		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo**	**Calculado 444, Encontrado 444**
5-87		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-morfolin-4-iletilo**	**Calculado 486, Encontrado 486**
5-88		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de [1-(cianometil)ciclopropil]metilo**	**Calculado 466, Encontrado 466**
5-89		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de oxetan-3-ilo**	**Calculado 429, Encontrado 429**
5-90		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de (3-metiloxetan-3-il)metilo**	**Calculado 457, Encontrado 457**
5-91		**(3S,4R y 3R,4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-ciclopropiletilo**	**Calculado 441, Encontrado 441**

5-92		**(3S,4R y 3R, 4S)-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato de 2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propilo**	**Calculado 495, encontrado 495**

Esquema n.º 24
Ejemplo n.º 6-1

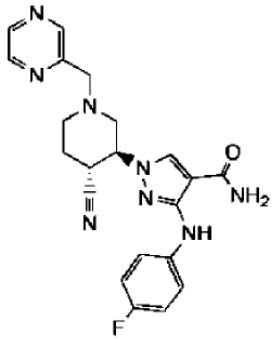
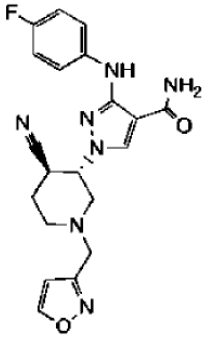
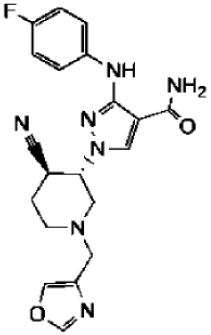


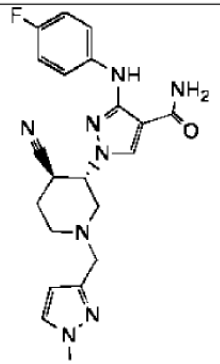
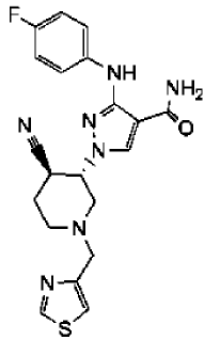
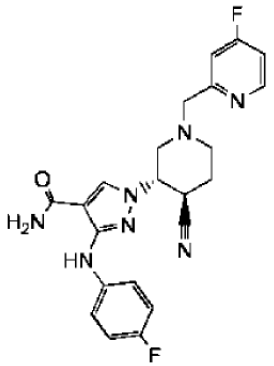
<u>1-[(3S,4R y 3R,4S)-4-Ciano-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)aminol-1*H*-pirazol-4-carboxamida</u>

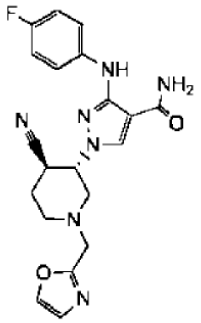
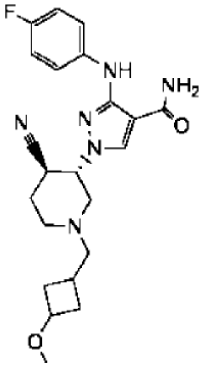
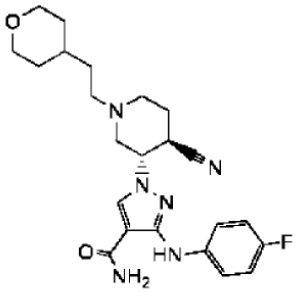
A un vial de reacción se le añadió trifluoroacetato de (3S,4R y 3R,4S)-3-(4-carbamoil-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-cianopiperidin-1-io **(Ejemplo 3-1,** 20 mg, 0,061 mmol), piridazina-3-carbaldehído (7 mg, 0,06 mmol), $Na(OAc)_3BH$ (65 mg, 0,31 mmol), TFA (30 mg, 0,020 ml, 0,26 mmol) y DMF (1,0 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 50 ºC con agitación durante 12 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 0-95 %:agua con modificador al NH_4OH al 0,1 % v/v) para proporcionar el compuesto del título. LRMS (IEN) calculado para $C_{21}H_{21}FN_8O$ $[M+H]^+$: 421, Encontrado: 421.

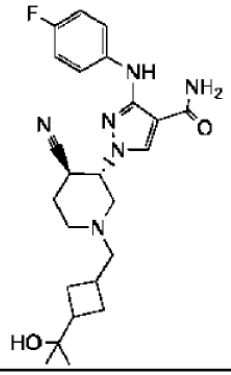
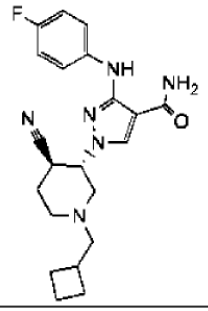
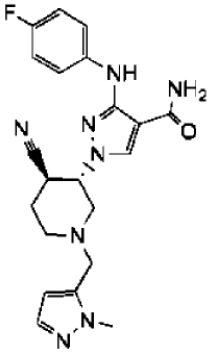
Los siguientes mostrados en la **TABLA 8** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 24** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 6-1**, que pueden conseguirse por los expertos en la materia técnica de síntesis orgánica, utilizando, pero sin limitarse a los productos intermedios descritos anteriormente.

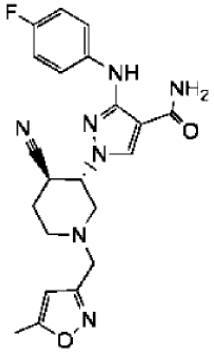
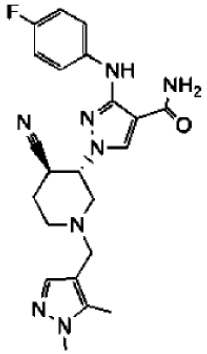
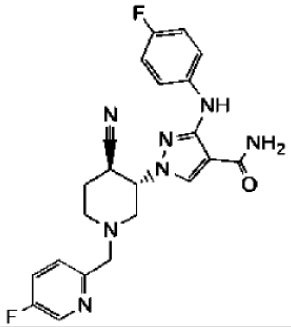
TABLA 8:

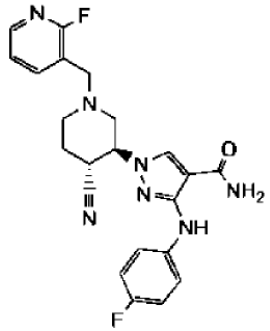
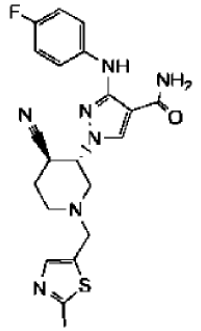
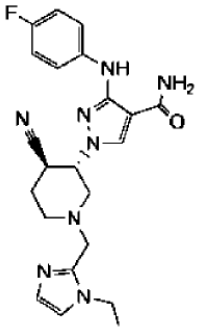
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta $[M+H]^+$
6-2		1-[(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calculado 421, encontrado 421
6-3		1-[(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calculado 410, encontrado 410
6-4		1-[(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil}amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calculado 410, encontrado 410

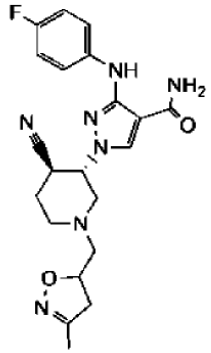
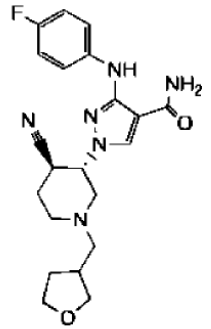
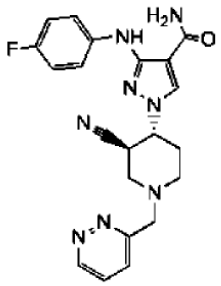
6-5		1-{(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 423, encontrado 423
6-6		1-[(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calculado 426, encontrado 426
6-7		1-{(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-[(4-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-ftuorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 438, encontrado 438

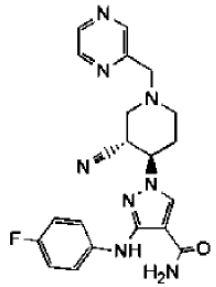
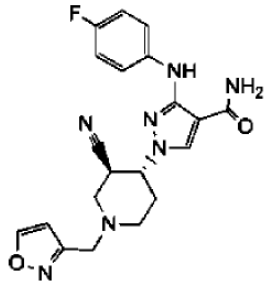
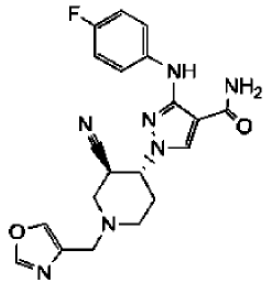
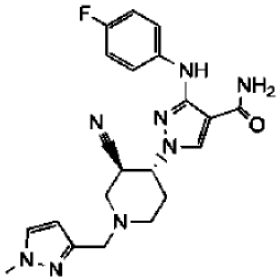
6-8		**1-[(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 410, encontrado 410**
6-9		**1-{(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-[(3-metoxiciclobutil)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 427, encontrado 427**
6-10		**1-{(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 441, encontrado 441**

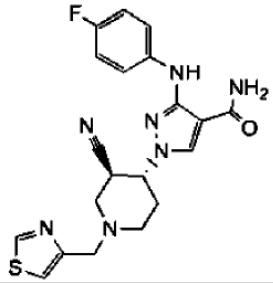
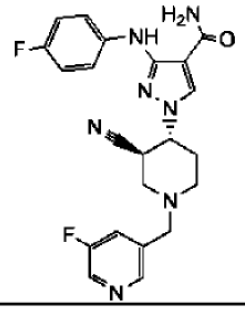
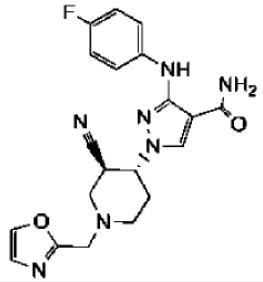
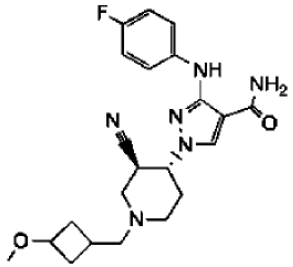
6-11		**1-[(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-{[3-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclobutil]metil}piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 455, encontrado 455**
6-12		**1-[(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-(ciclobutilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 397, encontrado 397**
6-13		**1-{(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 423, encontrado 423**

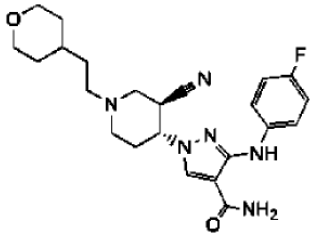
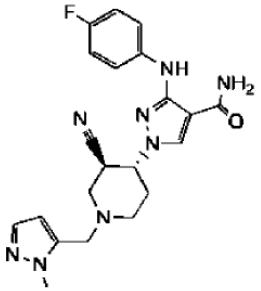
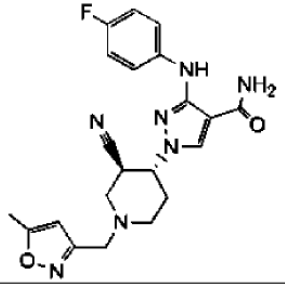
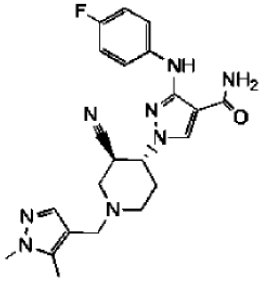
6-14		**1-{(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 424, encontrado 424**
6-15		**1-{(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 437, encontrado 437**
6-16		**1-{(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-ftuorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 438, encontrado 438**

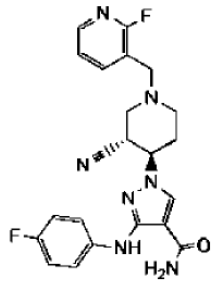
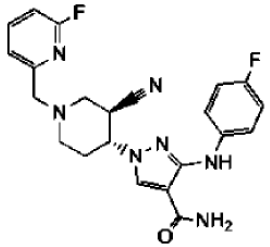
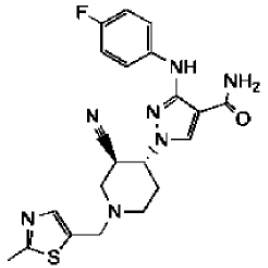
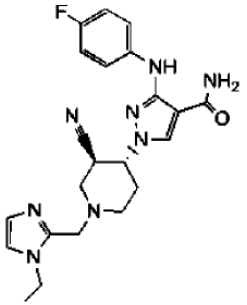
6-17		1-{(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-[(2-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 438, encontrado 438
6-18		1-{(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 440, encontrado 440
6-19		1-{(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 437, encontrado 437

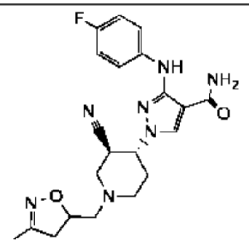
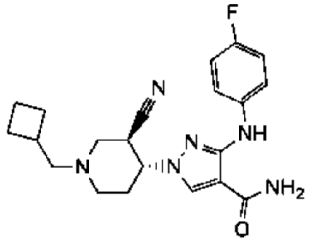
6-20		1-{(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 426, encontrado 426
6-21		1-[(3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 413, encontrado 413
6-22		1-[(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calculado 421, encontrado 421

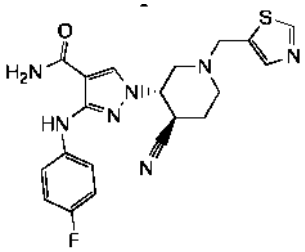
6-23		1-[(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calculado 421, encontrado 421
6-24		1-[(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calculado 410, encontrado 410
6-25		1-[(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calculado 410, encontrado 410
6-26		1-{(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 423, encontrado 423

6-27		1-[(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calculado 426, encontrado 426
6-28		1-{(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 438, encontrado 438
6-29		1-[(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calculado 410, encontrado 410
6-30		1-{(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-[(3-metoxiciclobutil)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 427, encontrado 427

6-31		1-{(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 441, encontrado 441
6-32		1-{(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 423, encontrado 423
6-33		1-{(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 424, encontrado 424
6-34		1-{(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 437, encontrado 437

6-35		1-{(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-[(2-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 438, encontrado 438
6-36		1-{(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 438, encontrado 438
6-37		1-{(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 440, encontrado 440
6-38		1-{(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 437, encontrado 437

6-39		**1-{(3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 426, encontrado 426**
6-40		**1-[(3R,4R)-3-ciano-1-(ciclobutilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 397, encontrado 397**



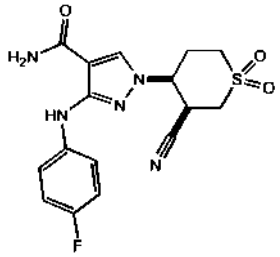
1-[(3S,4R y 3R, 4S)-4-Ciano-1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida

Una solución en agitación de 1,3-tiazol-5-ilmetanol (31 mg, 0,27 mmol) en DCM anhidro (0,15 ml) se enfrió en un baño de hielo, y se añadió lentamente un fosgeno (20% tolueno) (0,31 ml, 0,548 mmol) a la solución. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla de reacción en bruto se disolvió en dioxano (0,15 ml) y agua (0,15 ml), después se añadieron carbonato de cesio (179 mg, 0,548 mmol) y 1-[(3S,4R y 3R,4S)-4-cianopiperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 3-1**, 30 mg, 0,091 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se calentó a 60 ºC durante 24 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla de reacción en bruto se diluyó a 2 ml de DMSO y se purificó por cromatografía de fase inversa accionada por masas para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD):□δ 9,10 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (s a, 0,5H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,16 (s a, 0,5H), 7,06-7,03 (m, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,41 (s a, 2H), 3,26 (s a, 1H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,83 (s a, 1H), 2,35-2,24 (m a, 1H), 1,95-1,93 (m a, 1H). LRMS (IEN) calculado para $C_{20}H_{21}FN_7OS$ $[M+H]^+$: 426, Encontrado: 426.

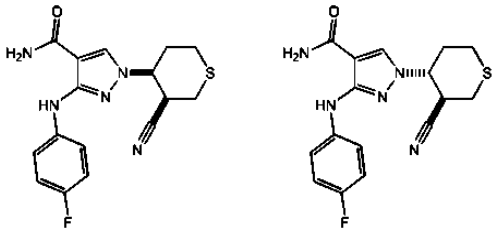
Los esquemas siguientes mostrados en la **TABLA 9** se prepararon de acuerdo con el **Esquema** n.º **24** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 7-1,** que pueden conseguirse por los expertos en la materia técnica de síntesis orgánica, utilizando, pero sin limitarse a los productos intermedios descritos anteriormente.

TABLA 9:

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta $[M+H]^+$
7-2		**1-{(3S,4R, 3R,4S)-4-ciano-1-[(4-metil-1,3-oxazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 424, encontrado 424**



1-((3R,4S y 3S,4R)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

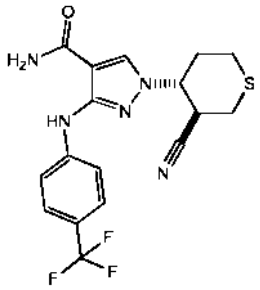
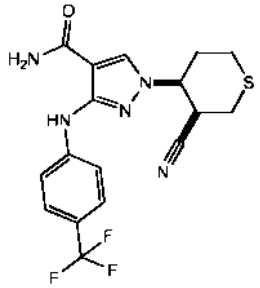
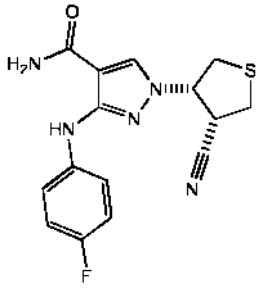


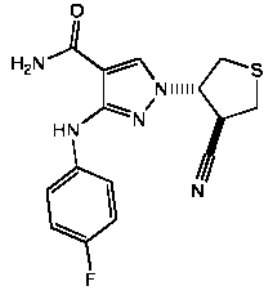
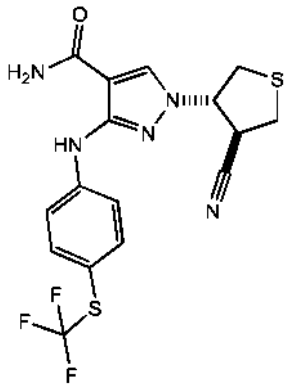
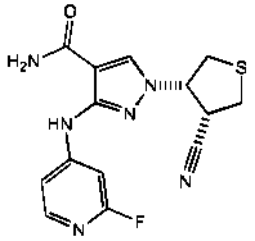
Etapa A: <u>1-((3R,4R y 3S,4S)-3-cianotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida y 1-((3R,4S y 3S,4R)-3-cianotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Intermedios 21-1 y 21-3)</u>

Se combinó 3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (**Intermedio n.º 20-4**, 0,48 g, 2,2 mmol) con 5,6-dihidro-2*H*-tiopiran-3-carbonitrilo (**Intermedio n.º 14**, 0,25 g, 2,0 mmol) y DBU (0,36 g, 2,4 mmol) en EtOH (10 ml), después se calentó a 90 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Se identificaron las fracciones deseadas, se combinaron, se basificaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajeron con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar los dos compuestos del título.
Intermedio n.º 21-1: Diastereómero que eluye primero, 1-((3R,4S y 3S,4R)-3-cianotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida LRMS (IEN) calculado para $C_{16}H_{16}FN5OS$ $[M+H]^+$: 346, Encontrado: 346.
Intermedio n.º 21-2: Diastereómero que eluye segundo, 1-((3R,4R y 3S,4S)-3-cianotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida LRMS (IEN) calculado para $C_{16}H_{16}FN5OS$ $[M+H]^+$: 346, Encontrado: 346.

Los intermedios siguientes mostrados en la **TABLA 10** se prepararon de acuerdo con los **Esquemas n.º 25 y 27** siguiendo procedimientos similares a los descritos para los **Intermedios n.º 21-1 y n.º 21-2,** que pueden conseguirse por los expertos en la materia técnica de síntesis orgánica, utilizando, pero sin limitarse a los productos intermedios descritos anteriormente.

TABLA 10:

Intermedio	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta $[M+H]^+$
21-3		**1-((3R,4R y 3S,4S)-3-cianotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 396, Encontrado 396**
21-4		**1-((3R,4S y 3S,4R)-3-cianotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 396, Encontrado 396**
21-5		**1-((3S,4S y 3R,4R)-4-cianotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 332, Encontrado 332**

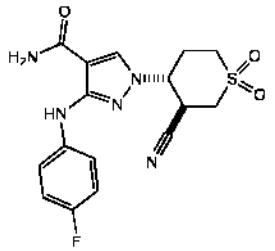
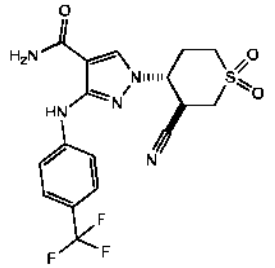
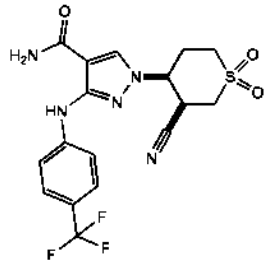
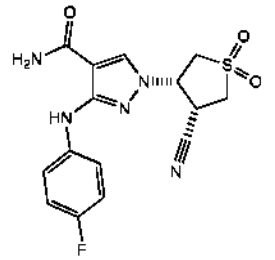
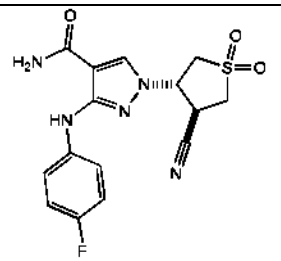
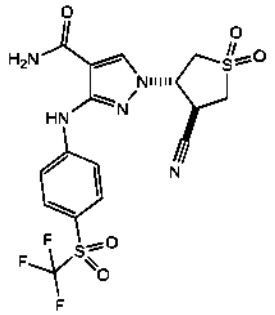
21-6		**1-((3S,4R y 3R,4S)-4-cianotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 332, Encontrado 332**
21-7		**1-((3S,4R y 3R,4S)-4-cianotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-((trifluorometil)tio)fenil) amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 414, Encontrado 414**
21-8		**1-((3S,4S y 3R,4R)-4-cianotetrahidrotiofen-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 333, Encontrado 333**

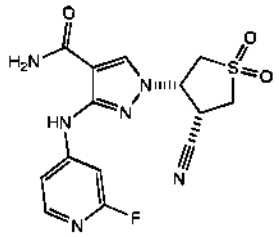
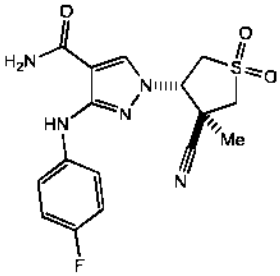
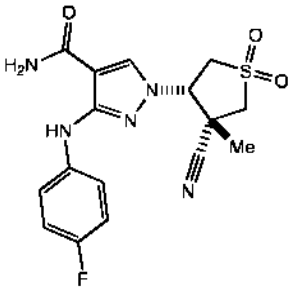
Etapa B: <u>1-((3R,4S y 3S,4R)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida</u>

Se disolvió 1-((3R,4S y 3S,4R)-3-cianotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (82 mg, 0,24 mmol) en DCM (2,4 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Se añadió *m*-CPBA (160 mg, 0,71 mmol) en tres porciones y la mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla se diluyó con tiosulfato sódico acuoso 1 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó de nuevo con tiosulfato sódico acuoso 1 M, $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El resto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Se identificaron las fracciones deseadas, se combinaron, se basificaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajeron con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6): δ 9,10 (s, 1 H); 8,36 (s, 1 H); 7,64 (s, 1 H); 7,53 (t, J = 6,2 Hz, 2 H); 7,20 (s, 1 H); 7,05 (t, J = 8,5 Hz, 2 H); 4,83 (m, 1 H); 4,29 (m, 1 H); 3,78-3,85 (m, 1 H); 3,62-3,69 (m, 1 H); 3,50-3,58 (m, 1 H); 3,38-3,48 (m, 1 H); 2,52-2,60 (m, 2 H). LRMS (IEN) calculado para $C_{16}H_{16}FN5O_3S$ $[M+H]^+$: 378, Encontrado: 378.

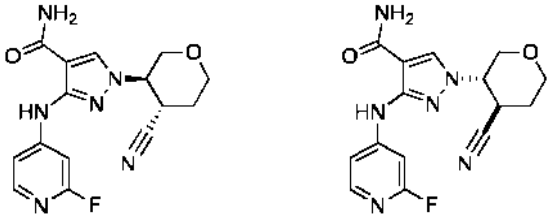
Los intermedios y ejemplos siguientes mostrados en la **TABLA 11** se prepararon de acuerdo con los **Esquemas n.º 25, 26 y 27** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 8-1**, que pueden conseguirse por los expertos en la materia técnica de síntesis orgánica, utilizando, pero sin limitarse a los productos intermedios descritos anteriormente.

TABLA 11:

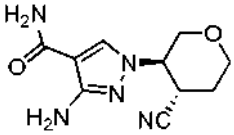
Intermedio o Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta $[M+H]^+$
8-2		1-((3R,4S y 3S, 4R)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 378, Encontrado 378
8-3		1-((3R,4R y 3S,4S)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 428, Encontrado 428
8-4		1-((3R,4S y 3S,4R)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 28, Encontrado 428
8-5		1-((3S,4S y 3R,4R)-4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 364, Encontrado 364
8-6		1-((3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 364, Encontrado 364
8-7		1-((3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-((trifluorometil)sulfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida	Calculado 478, Encontrado 478

8-8		**1-((3S,4S y 3R,4R)-4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 365, Encontrado 365**
Intermedio 22-1		**1-((3S,4R y 3R,4S)-4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 378, Encontrado 378**
Intermedio 22-2		**1-((3S,4S y 3R,4R)-4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 378, Encontrado 378**

Ejemplos n.º 9-1 y 9-2
Esquema n.º 28



<u>1-((3R,4S o 3S,4R)-4-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida</u>



Etapa A: <u>3-Amino-1-((3R,4S y 3S,4R)-4-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida</u>

Una solución de 3-amino-1*H*-pirazol-4-carboxamida (500 mg, 4,0 mmol), 3,6-dihidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo (**Intermedio 18**, 1,2 g, 11 mmol) y DBU (1,4 g, 9,2 mmol) en etanol (5 ml) se agitó a 70 ºC durante una noche en atmósfera de nitrógeno y después se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por gel de sílice cromatografía en columna ultrarrápida con metanol al 2-5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM IEN: $[M+H]^+$ *m/z* 236; RMN ^{1}H (500 MHz, CD_6SO) δ 8,03 (s, 1H), 7,36 (s a, 1H), 6,80 (s a, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,86-4,31 (td, *J*= 10,5, 4,5 Hz, 1H), 3,91-3,88 (dd, *J*= 11,5, 4,5 Hz 1H), 3,86 -3,83 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,39-3,33 *(td, J* = 11,5, 2 Hz, 1H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H).

Etapa B: <u>1-((3R,4S o 3S,4R)-4-Ciano-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida</u>

La solución desgasificada de 3-amino-1-((3R,4S y 3S,4R)-4-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (130 mg, 0,55 mmol), 4-bromo-2-fluoropiridina (97 mg, 0,55 mmol), KOAc (160 mg, 1,6 mmol), $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (85 mg, 0,090 mmol) y t-Bu XPhos (70 mg, 0,18 mmol) en *iso*-propanol (10 ml) se agitó a 60 ºC durante 2 horas en

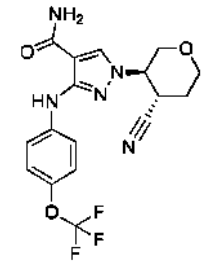
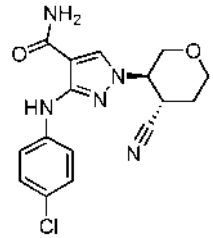
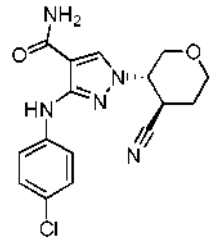
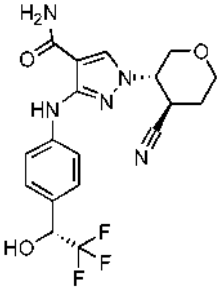
atmósfera de nitrógeno y después se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con metanol al 2-4 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla racémica, que después, se separó por HPLC preparativa quiral (Columna: Chiralpak AD-H, 2*25 cm; Fase móvil: IPA al 15 % (TEA al 0,2 %) en hexano (TEA al 0,2 %)) para proporcionar:

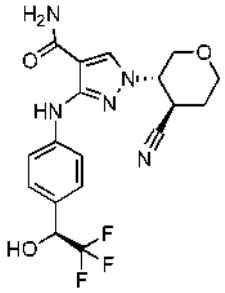
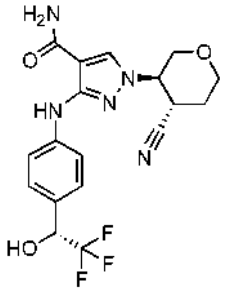
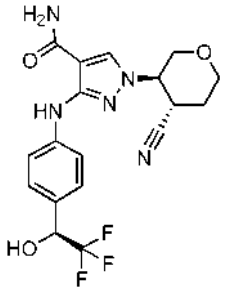
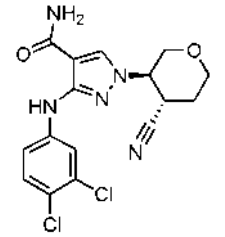
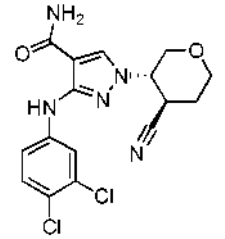
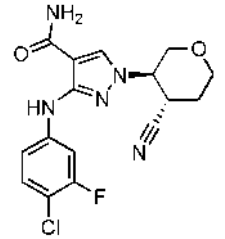
Ejemplo 9-1: 1-((3R,4S o 3S,4R)-4-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida: EM IEN: $[M+H]^+$ *m/z* 330,8; RMN ^{1}H (500 MHz, CD_6SO) δ 9,74 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,93 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 4,65-4,60 (td, J = 10,5, 4,5 Hz, 1H), 4,04-4,00 (dd, J = 11,5,, 4,5, 1H), 3,90 -3,88 (m, 1H), 3,73-3,63 (m, 2H), 3,51-3,46 (td, J= 11,5, 2 Hz, 1H), 2,15-2,12 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H).

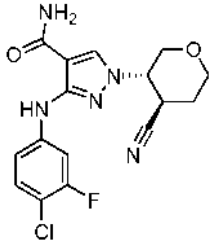
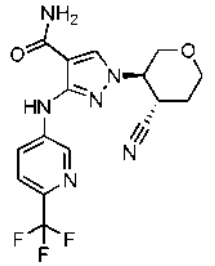
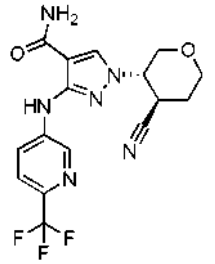
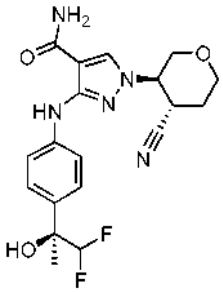
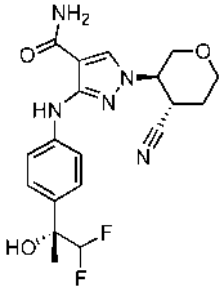
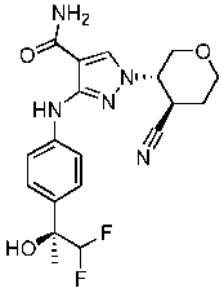
Ejemplo 9-2: 1-((3R,4S o 3S,4R)-4-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida: EM IEN: $[M+H]^+$ *m/z* 330,8; RMN ^{1}H (500 MHz, CD_6SO) δ 9,74 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,93 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 4,65-4,60 (td, J = 10,5, 4,5 Hz, 1H), 4,04-4,00 (dd, J = 11,5, 4,5, 1H), 3,90 -3,88 (m, 1H), 3,73-3,63 (m, 2H), 3,51-3,46 *(td, J* = 11,5, 2 Hz, 1H), 2,15-2,12 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H).

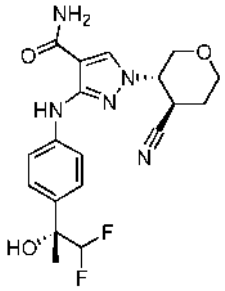
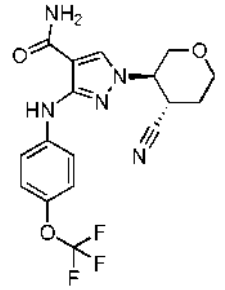
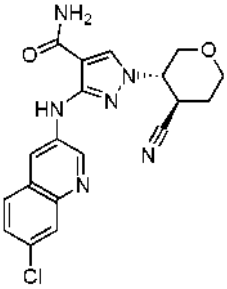
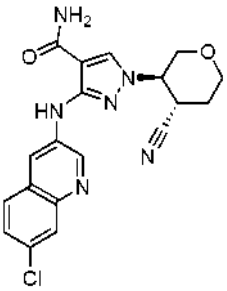
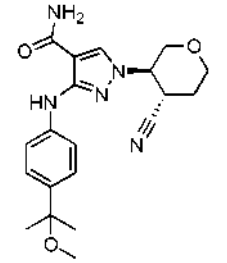
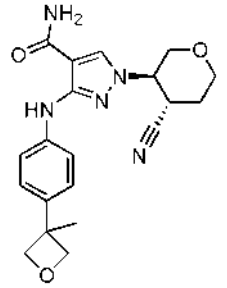
Los esquemas siguientes mostrados en la **TABLA 12** se prepararon de acuerdo con el **Esquema** n.º **28** siguiendo procedimientos similares a los descritos para los **Ejemplos** n.º **9-1** y **9-2,** que pueden conseguirse por los expertos en la materia técnica de síntesis orgánica, utilizando, pero sin limitarse a los productos intermedios descritos anteriormente.

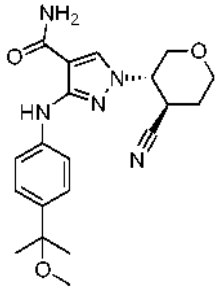
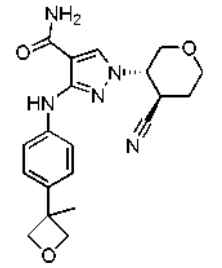
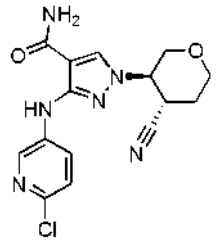
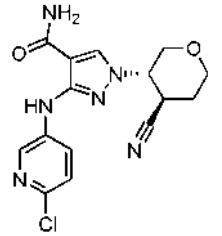
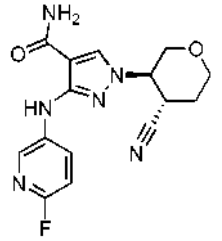
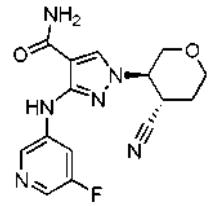
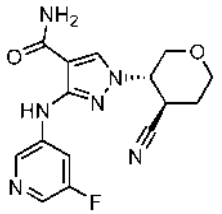
TABLA 12:

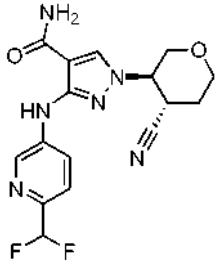
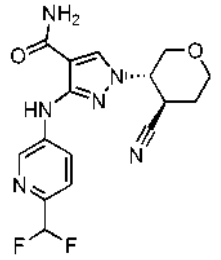
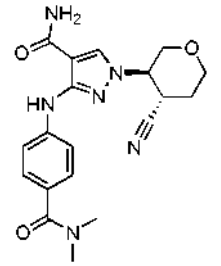
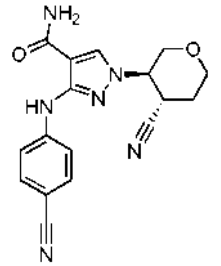
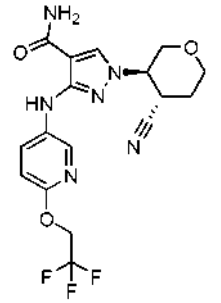
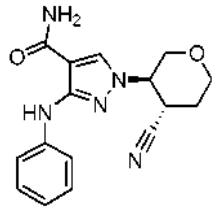
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta $[M+H]^+$
9-3		**1-((3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 395, encontrado 395**
9-4		**3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 346, encontrado 346**
9-5		**3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(3S,4R o 3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 346, encontrado 346**
9-6		**1-[(3S,4R o 3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 410, encontrado 410**

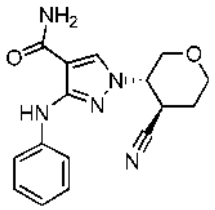
9-7		**1-[(3S,4R o 3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 410, encontrado 410**
9-8		**1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 410, encontrado 410**
9-9		**1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 410, encontrado 410**
9-10		**1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(3,4-diclorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 380, encontrado 380**
9-11		**1-[(3S,4R o 3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(3,4-diclorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 380, encontrado 380**
9-12		**3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 364, encontrado 364**

9-13		**3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[(3S,4R o 3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 364, encontrado 364**
9-14		**1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 381, encontrado 381**
9-15		**1-[(3S,4R o 3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 381, encontrado 381**
9-16		**1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1S o 1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 406, encontrado 406**
9-17		**1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1R o 1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 406, encontrado 406**
9-18		**1-[(3S,4R o 3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1S o 1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 406, encontrado 406**

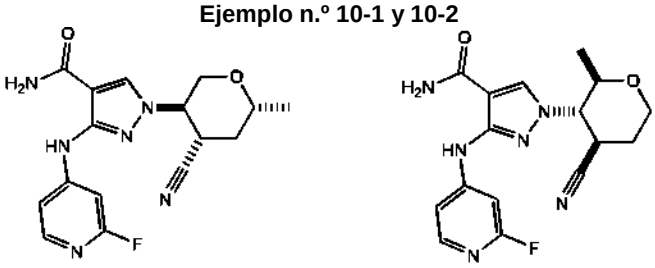
9-19		**1-[(3S,4R o 3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1R o 1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 406, encontrado 406**
9-20		**1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 396,0, encontrado 396**
9-21		**3-[(7-cloroquinolin-3-il)amino]-1-[(3S,4R o 3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 397, encontrado 397**
9-22		**3-[(7-cloroquinolin-3-il)amino]-1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 397,0, encontrado 397**
9-23		**1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(1-metoxi-1-metiletil)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 384, encontrado 352 $[M\text{-}OCH_3]^+$**
9-24		**1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2H-piran-3-il]-3-{[4-(3-metiloxetan-3-il)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 382, encontrado 382**

9-25		**1-[(3S,4R o 3R,4R)-4-cianotetrahidro-2H-piran-3-il]-3-{[4-(1-metoxi-1-metiletil)fenil]amino}-1Hpirazol-4-carboxamida**	**Calculado 384, encontrado 352 $[M-OCH_3]^+$**
9-26		**1-[(3S,4R o 3R,4S)-4-cianotetrahidro-2H-piran-3-il]-3-{[4-(3-metiloxetan-3-il)fenil] amino}-1H-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 382, encontrado 382**
9-27		**3-[(6-cloropiridin-3-il)amino]-1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2H-piran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 347, encontrado 347**
9-28		**3-[(6-cloropiridin-3-il)amino]-1-[(3S,4R o 3R,4S)-4-cianotetrahidro-2H-piran-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 347, encontrado 347**
9-29		**1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2H-piran-3-il]-3-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 331, encontrado 331**
9-30		**1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2H-piran-3-il]-3-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 331, encontrado 331**
9-31		**1-[(3S,4R o 3R,4S)-4-cianotetrahidro-2H-piran-3-il]-3-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 331, encontrado 331**

9-32		**1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2H-piran-3-il]-3-{[6-(difluorometil)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 363, encontrado 363**
9-33		**1-[(3S,4R o 3R,4S)-4-cianotetrahidro-2H-piran-3-il]-3-{[6-(difluorometil)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 363, encontrado 363**
9-34		**1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2H-piran-3-il]-3-{[4-(dimetilcarbamoil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 383, encontrado 383**
9-35		**3-[(4-cianofenil)amino]-1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 337, encontrado 337**
9-36		**1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 411, encontrado 411**
9-37		**1-[(3S,4R o 3R,4S)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 312, encontrado 312**

9-38		**1-[(3R,4S o 3S,4R)-4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 312, encontrado 312**

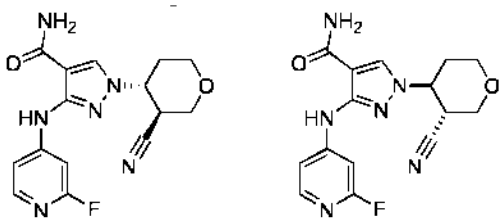
Esquema n.º 29
Ejemplo n.º 10-1 y 10-2



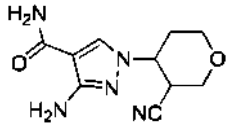
<u>1-((3R,4S,6R y 3S,4R,6S)-4-ciano-6-metiltetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida</u> *y* **<u>1-((2S,3R,4S y 2R,3S,4R)-4-ciano-2-metiltetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida</u>**

Se combinó 3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida **(Intermedio 20-6, 0,10** g, 0,45 mmol) con 2-metil-3,6-dihidro-2*H*-piran-4-carbonitrilo **(Intermedios 19-1 y 19-2,** 0,10 g, 0,41 mmol) y DBU (0,075 g, 0,49 mmol) en EtOH (2,0 ml) y se calentó a 90 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Se identificaron las fracciones deseadas, se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título.
Ejemplo 10-1: 1-((3R,4S,6R y 3S,4R,6S)-4-ciano-6-metiltetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida: RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,74 (s, 1 H); 8,34 (s, 1 H); 7,92 (d, J = 5,8 Hz, 1 H); 7,84 (s, 1 H); 7,28-7,35 (m, 3 H); 4,58-4,64 (m, 1 H); 4,01 (dd, J = 11,1,4,6 Hz, 1 H); 3,60-3,77 (m, 3 H); 2,19-2,25 (m, 1 H); 1,64-1,76 (m, 1 H); 1,15 (d, J = 6,1 Hz, 3 H). LRMS (IEN) calculado para $C_{16}H_{17}FN_6O_2$ $[M+H]^+$: 345, Encontrado: 345.
Ejemplo 10-2: 1-((2S,3R,4S y 2R,3S,4R)-4-ciano-2-metiltetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida. LRMS (IEN) calculado para $C_{16}H_{17}FN_6O_2$ $[M+H]^+$: 345, Encontrado: 345.

Esquema n.º 15, 18 y 22
Ejemplos n.º 11-1 y 11-2



<u>1-[(3S,4S o 3R,4R)-3-cianotetrahidro-2*H*-piran-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida</u>



Etapa A: <u>3-Amino-1-(3-cianotetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida</u>

Una solución de 5,6-dihidro-2*H*-piran-3-carbonitrilo **(Intermedio 17,** 500 mg, 4,6 mmol), 3-amino-1*H*-pirazol-4-carboxamida (1,2 g, 9,1 mmol) y DBU (1,4 g, 9,2 mmol) en etanol (5 ml) se agitó a 70 ºC durante una noche en atmósfera de nitrógeno y después se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con metanol al 2-5 % en diclorometano para proporcionar una mezcla de 3-amino-1-(3-cianotetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida diastereómeros en forma de un sólido de color amarillo. EM IEN: $[M+H]^+$ *m/z* 236;

Etapa B: <u>1-[(3S,4S o 3R, 4R)-3-cianotetrahidro-2*H*-piran-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-</u>

carboxamida

Una solución desgasificada de 3-amino-1-(3-cianotetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (200 mg, 0,85 mmol), 4-bromo-2-fluoropiridina (118 mg, 0,67 mmol), KOAc (197 mg, 2,0 mmol), $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (103 mg, 0,10 mmol) y *t*-Bu XPhos (85 mg, 0,20 mmol) en *iso*-propanol (10 ml) se agitó a 60 C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno y después se concentró al vacío. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con metanol 1-2 % en diclorometano seguido de HPLC preparativa de fase inversa (usando un gradiente de elución de MeCN al 30-45 %/agua con NH_3H_2O al 0,05 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla racémica, que se resolvió a los enantiómeros constituyentes por purificación SFC quiral (Chiral Technology ID 2,1x25 cm, MeOH al 29 %/CO_2 con dimetil etilamina al 0,25 %).

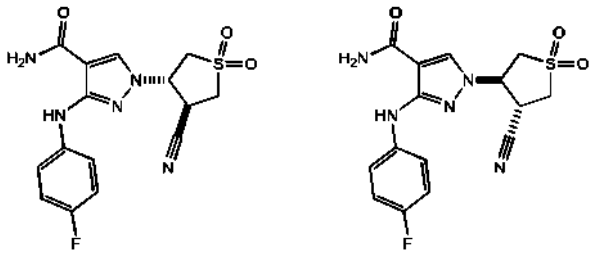
Ejemplo n.º **11-1:** Primer enantiómero para eluir; 1-[(3S,4S o 3R,4R)-3-Cianotetrahidro-2*H*-piran-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida. EM IEN: $[M+H]^+$ *m/z* 331; RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (d, J = 6 Hz, 1H), 4,65-4,60 (td, J = 11,0, 4,0 Hz, 1H), 4,34-4,30 (dd, J = 14,5, 4,5 Hz, 1H), 4,17-4,13 (d, J = 11,5, 4,5 Hz, 1H), 3,76 -3,63 (m, 2H), 3,57-3,50 (td, J = 11,4,5 Hz, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 1H).

Ejemplo n.º 11-2: Segundo enantiómero para eluir; 1-[(3S,4S o 3R,4R)-3-cianotetrahidro-2*H*-piran-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida: EM IEN: $[M+H]^+$ *m/z* 331; RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4,65-4,60 (td, J = 11,0, 4,0 Hz, 1H), 4,34-4,30 (dd, J = 14,5, 4,5 Hz, 1H), 4,17 - 4,13 (d, *J* = 11,5, 4,5 Hz, 1H), 3,76 - 3,63 (m, 2H), 3,57 - 3,50 (td, *J*= 11,4,5 Hz, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 1H).

RESOLUCIÓN QUIRAL

Los procedimientos experimentales siguientes ejemplifican la resolución quiral y el aislamiento de los ejemplos enantiopuros de la presente invención. Los Ejemplos siguientes son solo para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera.

Ejemplo n.º 12-1 y 12-2



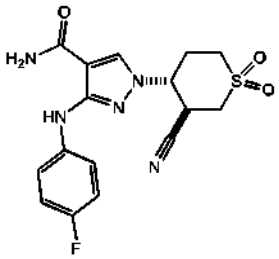
1-((3S,4R o 3R,4S)-4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

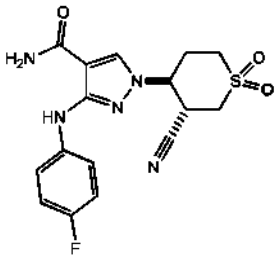
1-((3S,4R y 3R,4S)-4-Ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo n.º 8-6)** se resolvió quiralmente a los enantiómeros constituyentes por SFC quiral (Chiral Technology IB-H, 2,1x25 cm, MeOH al 35 %/CO_2, 70 ml/min). Se identificaron las fracciones deseadas, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar muestras enantioméricamente puras de los compuestos del título.

Ejemplo 12-1: 1-((3R,4R o 3S,4S)-3-ciano-1,-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida, primer enantiómero para eluir de la columna. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 9,19 (s, 1 H); 8,33 (s, 1 H); 7,74-7,79 (s a, 1H); 7,54 (dd, J = 8,8, 4,7 Hz, 2 H); 7,19-7,29 (s a, 1 H); 7,06 (t, J = 8,7 Hz, 2 H); 5,54 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 4,22-4,24 (m, 1 H); 3,92-3,94 (m, 2 H); 3,76 (t, J = 11,9 Hz, 1 H); 3,58 (dd, J = 13,7, 8,9 Hz, 1 H). LRMS (IEN) calculado para $C_{15}H_{14}FN_5O_3S$ $[M+H]^+$: 364, Encontrado: 364.

Ejemplo 12-2: 1-((3R,4R o 3S,4S)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida, segundo enantiómero para eluir de la columna. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 9,19 (s, 1 H); 8,33 (s, 1 H); 7,74-7,79 (s a, 1H); 7,54 (dd, J = 8,8, 4,7 Hz, 2 H); 7,19-7,29 (s a, 1 H); 7,06 (t, J = 8,7 Hz, 2 H); 5,54 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 4,22-4,24 (m, 1 H); 3,92-3,94 (m, 2 H); 3,76 (t, J = 11,9 Hz, 1 H); 3,58 (dd, J = 13,7, 8,9 Hz, 1 H). LRMS (IEN) calculado para $C_{15}H_{14}FN_5O_3S$ $[M+H]^+$: 364, Encontrado: 364.

Ejemplos n.º 13-1 y 13-2





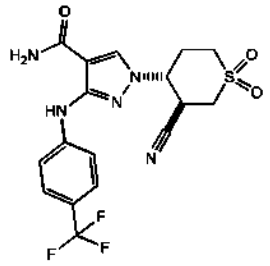
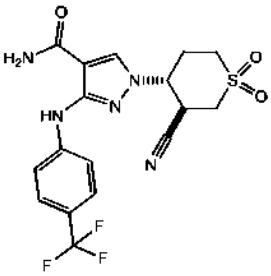
<u>1-((3R,4R o 3S,4S)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida</u>

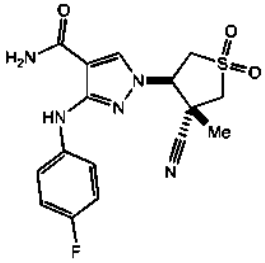
1-((3R,4S y 3S, 4R)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo n.º 8-2**) se resolvió quiralmente a los enantiómeros constituyentes por SFC quiral (Chiral Technology OJ-H, 2,1x25 cm, MeOH al 30%/CO_2, 70 ml/min). Se identificaron las fracciones deseadas, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar muestras enantioméricamente puras de los compuestos del título.

Ejemplo n.º 13-1: 1-((3R,4R o 3S,4S)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida, primer enantiómero para eluir de la columna.
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,14 (s, 1 H); 8,29 (s, 1 H); 7,69 (s, 1 H); 7,49-7,50 (m, 2 H); 7,22 (s, 1 H); 7,09 (t, J = 8,8 Hz, 2 H); 4,78-4,83 (m, 1 H); 4,09 (c, J = 5,3 Hz, 1 H); 3,88-3,90 (m, 1 H); 3,78 (dd, J = 10,1,4,3 Hz, 1 H); 3,38-3,48 (m, 1 H); 3,15 (d, J = 5,2 Hz, 2 H); 2,35-2,42 (m, 1 H).
LRMS (IEN) calculado para $C_{16}H_{16}FN_5O_3S$ $[M+H]^+$: 378, Encontrado: 378.
Ejemplo n.º 13-2: 1-((3R,4R o 3S,4S)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida, segundo enantiómero para eluir de la columna.
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,14 (s, 1 H); 8,29 (s, 1 H); 7,69 (s, 1 H); 7,49-7,50 (m, 2 H); 7,22 (s, 1 H); 7,09 (t, J = 8,8 Hz, 2 H); 4,78-4,83 (m, 1 H); 4,09 (c, J = 5,3 Hz, 1 H); 3,88-3,90 (m, 1 H); 3,78 (dd, J = 10,1,4,3 Hz, 1 H); 3,38-3,48 (m, 1 H); 3,15 (d, J = 5,2 Hz, 2 H); 2,35-2,42 (m, 1 H).
LRMS (IEN) calculado para $C_{16}H_{16}FN_5O_3S$ $[M+H]^+$: 378, Encontrado: 378.

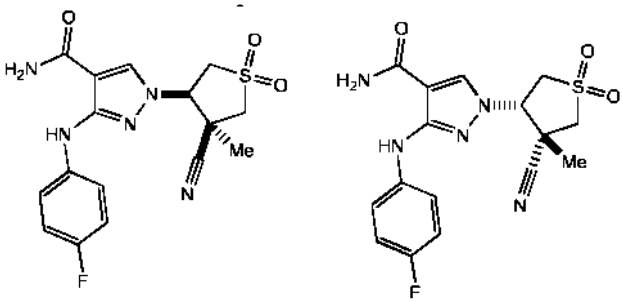
Los esquemas siguientes mostrados en la **TABLA 13** se prepararon de acuerdo con los **Ejemplos n.º 13-1 y 13-2**, que pueden conseguirse por los expertos en la materia técnica de síntesis orgánica.

TABLA 13:

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	Masa Exacta $[M+H]^+$
13-3		**1-((3R,4S o 3S,4R)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 428, Encontrado 428**
13-4		**1-((3R,4S o 3S,4R)-3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 428, Encontrado 428**

13-5		**1-((3S,4R o 3R4S)-4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**	**Calculado 378, Encontrado 378**

Ejemplos 14-1 y 14-2



<u>1-((3R,4R o 3S,4S)-4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida</u>

1-((3R,4R o 3S,4S)-4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo n.º 8-10)** se resolvió quiralmente a los enantiómeros constituyentes por SFC quiral (Columna Lux-4, 2,1x25 cm, MeOH al 25%/CO_2, 70 ml/min). Se identificaron las fracciones deseadas, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar muestras enantioméricamente puras de los compuestos del título.

Ejemplo 14-1: 1-((3R,4R o 3S,4S)-4-Ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida, primer enantiómero para eluir de la columna. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,15 (s, 1 H); 8,32 (s, 1 H); 7,77 (s, 1 H); 7,58-7,59 (m, 2 H); 7,24 (s, 1 H); 7,03 (t, J = 8,8 Hz, 2 H); 5,36 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 4,06-4,07 (m, 2 H); 3,84 (dd, J = 14,1, 7,9 Hz, 1 H); 3,70 (d, J = 13,5 Hz, 1 H); 1,61 (s, 3 H). LRMS (IEN) calculado para $C_{16}H_{16}FN_5O_5S$ $[M+H]^+$: 378, Encontrado: 378.

Ejemplo 14-2: 1-((3R,4R o 3S,4S)-4-Ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida, segundo enantiómero para eluir de la columna. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,15 (s, 1 H); 8,33 (s, 1 H); 7,78 (s, 1 H); 7,58 (dd, J = 8,7, 4,7 Hz, 2 H); 7,24 (s, 1 H); 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 2 H); 5,37 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 4,06-4,08 (m, 2 H); 3,84 (dd, J = 14,5, 8,0 Hz, 1 H); 3,69-3,71 (m, 1 H); 1,61 (s, 3 H). LRMS (IEN) calculado para $C_{16}H_{16}FN_5O_5S$ $[M+H]^+$: 378, Encontrado: 378.

<u>ENSAYOS BIOLÓGICOS</u>

Ensayo protocolo Jak Biochemical HTRF

La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2 se midió usando un dominio catalizador marcado con GST purificado recombinante para cada enzima (Invitrogen JAK1 n.º M4290, JAK2 n.º M4290, JAK3 n.º M4290, Tyk2 n.º M4290) en un ensayo bioquímico de formato HTRF. Las reacciones emplearon un sustrato peptídico común, LCB-EQEDE-PEGDYFEWLW-NH2 (propio). El protocolo de ensayo básico es el siguiente: En primer lugar, se dispensaron 250 nL de compuestos diluidos en DMSO en los pocillos de una placa Black de 384 pocillos seca (Greinern n.º 781076) usando un dispensador acústico Labcyte Echo 555. Las adiciones posteriores de reactivos emplearon un Agilent Bravo. A continuación, se añadieron a los pocillos 18 µl de enzima 1,11X y sustrato de 1,11X en tampón de ensayo 1X (tampón Invitrogen kinase n.º PV3189, DTT 2 mM, BSA al 0,05 %) y se agitaron y después se preincubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente para permitir la unión del compuesto a equilibrar. Tras el equilibrio, se añadieron 2 µl de ATP 10X en tampón de ensayo 1X para iniciar la reacción de quinasa y las placas se agitaron y después se incubaron a temperatura ambiente durante 120 minutos. Al final de la incubación, se añadieron 20 µl de tampón de parada 2X (estreptavidin-Dylight 650 (Thermo n.º 84547B/100 ml), anticuerpo pY20 marcado con EU (Perkin Elmer n.º AD0067), EDTA, HEPES y Triton) para detener la reacción. Las placas se agitaron y se centrifugaron y luego se incubaron 60 minutos a temperatura ambiente y luego se leyeron sobre un Perkin Elmer Envision (λ_{ex} = 337 nm, λ_{em} = 665 y 615 nm, tiempo de retardo TRF = 20 µs). señal HTRF = 10,000 * 665 nm lectura / 615 nm lectura. Después de la normalización a los controles no tratados, se calculó el porcentaje de inhibición de la señal HTRF a cada concentración del compuesto. El gráfico del porcentaje de inhibición frente al log de la concentración del compuesto se ajustó con una ecuación de respuesta a la dosis de 4 parámetros para calcular los valores de CI_{50}.

Las condiciones de reacción finales, fueron:

Enzima	[E] (nM)	[S] (µM)	[ATP] (µM)	[Eu-pY20] (nM)	[SA-Dylight] (nM)
JAK1	1,405	0,75	31,8	9	312,5
JAK2	0,052	0,75	8,5	9	312,5
JAK3	0,031	0,75	2,9	9	312,5
Tyk2	2,612	0,75	6,9	9	312,5

Las concentraciones del compuesto probado fueron 1496, 499, 175, 49,9, 18,7, 6,2, 2,1, 0,75, 0,24, 0,075 y 0,0125 nM, con DMSO residual al 1,25 %.

DATOS BIOLÓGICOS

Ejemplos de la presente invención se evaluaron en ensayos de unión *in vitro* JAK1 y JAK2 como se ha descrito anteriormente. La tabla siguiente tabula los valores de CI_{50} de JAK1 y los valores de CI_{50} de JAK2 desvelados para la presente invención.

Ejemplo n.º	JAK1 CI50 (nM)	JAK2 CI50 (nM)
1-1	108	1270
1-2	24	496
1-3	5	41
2-1	6	39
2-2	154	841
2-3	27	367
3-1	13	125
3-2	7	81
3-3	102	628
4	8	117
5-1	15	387
5-2	4	104
5-3	44	1005
5-4	29	835
5-5	12	185
5-6	15	411
5-7	23	1089
5-8	13	703
5-9	46	955
5-10	33	755
5-11	29	756
5-12	15	369
5-13	20	432
5-14	38	430
5-15	19	411
5-16	8	132
5-17	97	1231

5-18	132	1460
5-19	22	1101
5-20	5	106
5-21	88	>1496
5-22	25	1111
5-23	10	158
5-24	38	1070
5-25	12	255
5-26	58	>1496
5-27	92	1304
5-28	10	268
5-29	9	202
5-30	12	286
5-31	6	133
5-32	12	275
5-33	28	413
5-34	9	154
5-35	19	468
5-36	86	823
5-37	54	>1496
5-38	3	73
5-39	25	426
5-40	209	1386
5-41	394	>1496
5-42	652	>1496
5-43	188	>1496
5-44	200	1196
5-45	624	>1496
5-46	251	>1496
5-47	121	1337
5-48	403	>1496
5-49	257	>1496
5-50	625	>1496
5-51	212	>1496
5-52	467	>1496
5-53	445	>1496
5-54	529	>1496
5-55	350	>1496
5-56	496	>1496

5-57	295	1110
5-58	102	1124
5-59	323	1395
5-60	358	>1496
5-61	599	>1496
5-62	515	>1496
5-63	727	>1496
5-64	440	>1496
5-65	83	1084
5-66	84	994
5-67	69	1204
5-68	434	>1496
5-69	1	41
5-70	8	135
5-71	4	44
5-72	5	69
5-73	6	77
5-74	1	14
5-75	16	444
5-76	5	62
5-77	4	76
5-78	4	61
5-79	6	56
5-80	6	145
5-81	3	52
5-82	2	53
5-83	8	120
5-84	6	187
5-85	6	87
5-86	9	352
5-87	4	85
5-88	0,7	15
5-89	3	43
5-90	4	96
5-91	1	76
5-92	27	383
6-1	6	77
6-2	2	26
6-3	2	13

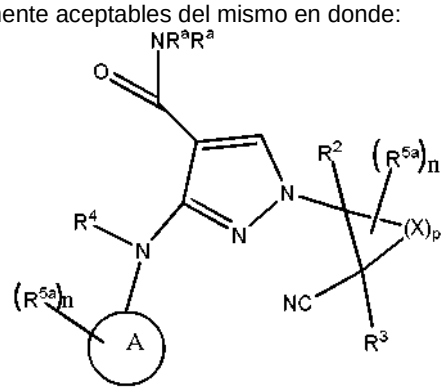
6-4	2	18
6-5	2	14
6-6	2	19
6-7	4	47
6-8	2	22
6-9	16	191
6-10	6	74
6-11	25	533
6-12	5	33
6-13	2	20
6-14	4	42
6-15	1	20
6-16	0,7	14
6-17	1	12
6-18	1	19
6-19	2	11
6-20	6	98
6-21	6	63
6-22	19	220
6-23	7	75
6-24	3	34
6-25	6	52
6-26	17	148
6-27	5	37
6-28	6	58
6-29	5	47
6-30	16	166
6-31	23	258
6-32	4	35
6-33	7	92
6-34	10	111
6-35	5	79
6-36	2	24
6-37	5	104
6-38	7	82
6-39	4	37
6-40	5	66
7-1	0,5	6
7-2	0,6	8

8-1	37	112
8-2	6	79
8-3	3	146
8-4	30	371
8-5	1	32
8-6	0,8	24
8-7	0,5	15
8-8	5	96
9-1	0,2	2
9-2	18	111
9-3	0,2	1
9-4	0,2	3
9-5	5	61
9-6	3	21
9-7	4	27
9-8	0,09	0,6
9-9	0,09	0,7
9-10	26	245
9-11	0,4	5
9-12	16	121
9-13	0,2	4
9-14	0,7	4
9-15	46	157
9-16	0,03	0,2
9-17	0,05	0,2
9-18	3	12
9-19	2	9
9-20	7	52
9-21	21	118
9-22	0,5	5
9-23	3	17
9-24	0,1	0,6
9-25	0,1	0,4
9-26	6	21
9-27	31	134
9-28	0,5	4
9-29	0,8	5
9-30	83	306
9-31	0,9	7

9-32	**38**	**134**
9-33	**0,5**	**3**
9-34	**0,05**	**0,2**
9-35	**0,07**	**0,7**
9-36	**0,6**	**3**
9-37	**10**	**67**
9-38	**0,3**	**3**
10-1	**5**	**25**
10-2	**29**	**206**
11-1	**41**	**323**
11-2	**2**	**14**
12-1	**179**	**>1496**
12-2	**1**	**16**
13-1	**163**	**>1496**
13-2	**3**	**60**
13-3	**71**	**769**
13-4	**2**	**33**
13-5	**0,5**	**6**
14-1	**2**	**18**
14-2	**84**	**292**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o una sal
o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo en donde:



I

R^a y **R^4** se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4};
n es 0, 1, 2, 3 o 4;
p es 2, 3 o 4;
X es independientemente elegido entre C, N, S y O, en donde al menos un **X** es distinto de carbono;
A se elige entre arilo y heteroarilo;
R^2 y **R^3** cada uno de se selecciona independientemente entre:

hidrógeno,
halógeno,
alquilo C_{1-10},
alquenilo C_{2-10},
heteroalquilo C_{1-10},
arilalquilo C_{0-10}alquilo C_{0-10},
cicloalquilo C_{3-8}alquilo $_{0-10}$,
heteroarilalquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquilo C_{0-10},

en donde cada uno de **R^2** y **R^3** están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes **R^{5a};**
R^{5a} se selecciona entre:

hidrógeno,
halógeno,
alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{1-10}alquilo C_{0-10},
heteroalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{1-10}alquilo C_{0-10},
alquenil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
alquinil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
arilalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
arilalquenil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
arilalquinil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
cicloalquil C_{3-8}alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heteroarilalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
alquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{1-10}alquilo C_{0-10},
heteroalquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{1-10}alquilo C_{0-10},
alquenil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{2-10}alquilo C_{0-10},
heteroalquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{1-10}alquilo C_{0-10},
arilalquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{0-10}alquilo C_{0-10},
cicloalquil (C_{3-8})alquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heteroarilalquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{0-10}alquilo C_{0-10},
(alquil (C_{0-10}))$_{1-2}$aminocarboniloxi,
heteroalquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
arilalquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
cicloalquil (C_{3-8})alquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
heteroarilalquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
heterocicloalquil (C_{3-8})alquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
alquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{1-10}alquilo C_{0-10},

heteroalquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil (C_{0-10})alquilo C_{0-10},
cicloalquil C_{3-8}alquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{0-10}alquilo C_{0-10},
arilalquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heteroarilalquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{0-10}alquilo C_{0-10},
alquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{1-10}alquilo C_{0-10},
heteroalquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{1-10}alquilo C_{0-10},
cicloalquil C_{3-8}alquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10},
arilalquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heteroarilalquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10},
-CO_2(alquilo C_{0-10})
-(alquil C_{0-10})CO_2H,
Oxo (=O),
alquilsulfonilo C_{1-10},
heteroalquilsulfonilo C_{1-10},
cicloalquilsulfonilo (C_{3-8}),
cicloheteroalquilsulfonilo (C_{3-8}),
heteroarilsulfonilo,
arilsulfonilo,
amino sulfonilo,
-SO_2N(alquilo C_{1-6})$_{1-2}$,
-SO_2alquilo C_{1-6},
-SO_2CF_3,
-SO_2CF_2H,
alquilsulfinilo C_{1-10},
amino,
(alquil C_{0-10})$_{1-2}$amino,
acilamino C_{1-4}alquilo C_{0-10},
hidroxi,
alquilalcoxi C_{0-10},
ciano,
alquilciano C_{1-6} y
haloalquilo C_{1-6};

en donde cada R^{5a} está sustituido opcionalmente con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, R^6, se selecciona independientemente entre:

halógeno,
alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{1-10}alquilo C_{0-10},
heteroalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{1-10}alquilo C_{0-10},
alquenil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
arilalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
arilalquenil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
arilalquinil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
cicloalquil C_{3-8}alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heteroarilalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
alquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{1-10}alquilo C_{0-10},
alquenil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{2-10}alquilo C_{0-10},
heteroalquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{1-10}alquilo C_{0-10},
arilalquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{0-10}alquilo C_{0-10},
cicloalquil (C_{3-8})alquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heteroarilalquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{0-10}alquilo C_{0-10},
(alquil (C_{0-10}))$_{1-2}$aminocarboniloxi,
arilalquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
cicloalquil (C_{3-8})alquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
heteroarilalquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
heterocicloalquil (C_{3-8})alquilaminocarboniloxi (C_{0-10}),
alquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{1-10}alquilo C_{0-10},
cicloalquil C_{3-8}alquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{0-10}alquilo C_{0-10},
arilalquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heteroarilalquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{0-10}alquilo C_{0-10},
alquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{1-10}alquilo C_{0-10},

cicloalquil C_{3-8}alquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10},
arilalquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heteroarilalquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{0-10}alquilo C_{0-10},
-CO_2(alquilo C_{0-10})
-(alquil C_{0-10})CO_2H,
Oxo (=O),
alquilsulfonilo C_{1-10},
heteroalquilsulfonilo C_{1-10},
cicloalquilsulfonilo (C_{3-8}),
cicloheteroalquilsulfonilo (C_{3-8}),
heteroarilsulfonilo,
arilsulfonilo,
aminosulfonilo,
-SO_2N(alquilo C_{1-6})$_{1-2}$,
-SO_2alquilo C_{1-6},
-SO_2CF_3,
-SO_2CF_2H,
alquilsulfinilo C_{1-10},
-OSi (C_6H_{15})
amino,
(alquil C_{0-10})$_{1-2}$amino,
-(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$N(alquilo C_{0-10})$_{1-2}$
acilamino C_{1-4}alquilo C_{0-10},
hidroxi,
alcoxi C_{1-10},
ciano; y
haloalquilo C_{1-6}; y
R^6 está opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente elegidos entre hidroxi, alcoxi (C_{1-6}), halógeno, CO_2H, -alquill (C_{0-6})CN, -O(C=O)alquilo C_1-C_6, NO_2, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, -N-C(O)O-alquilo (C_{0-6}), alquilsulfonilo C_{1-10}, heteroalquilsulfonilo C_{1-10},
oxo (O=), cicloalquilsulfonilo (C_{3-8}), cicloheteroalquilsulfonilo (C_{3-8}), heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, -SO_2N(alquilo C_{1-6})$_{1-2}$, -SO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2CF_3, -SO_2CF_2H,
-alquilsulfinilo C_{1-10}, -O-Si, -OSi(C_6H_{15}), -O$_{(0-1)}$haloalquilo (C_{1-10}) y NH_2.

2**.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **R^a** y **R^4** son cada uno hidrógeno.

3**.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **R^{5a}** se selecciona independientemente entre:

hidrógeno,
halógeno,
alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{1-10}alquilo C_{0-10},
heteroalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{1-10}alquilo C_{0-10},
alquinil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
alquenil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
arilalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
arilalquenil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
arilalquinil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{2-10}alquilo C_{0-10},
cicloalquil C_{3-8}alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heteroarilalquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
heterocicloalquil (C_{3-8})alquil(oxi)$_{0-1}$(carbonil)$_{0-1}$ C_{0-10}alquilo C_{0-10},
alquil(carbonil)$_{0-1}$oxi C_{1-10}alquilo C_{0-10},
(alquil (C_{0-10}))$_{1-2}$aminocarboniloxi,
alquilamino(oxi)$_{0-1}$carbonil C_{1-10}alquilo C_{0-10},
alquil(oxi)$_{0-1}$carbonilamino C_{1-10}alquilo C_{0-10},
-CO_2(alquilo C_{0-10}),
-(alquil C_{0-10})CO_2H,
Oxo (=O),
alquilsulfonilo C_{0-10},
heteroalquilsulfonilo C_{1-10},
cicloalquilsulfonilo C_{3-8},
cicloheteroalquilsulfonilo C_{3-8},
heteroarilsulfonilo,
arilsulfonilo,
aminosulfonilo,
-SO_2N(alquilo C_{1-6})$_{1-2}$,

-SO_2alquilo C_{1-6},
-SO_2CF_3,
-SO_2CF_2H,
alquilsulfinilo C_{1-10},
amino,
(alquil $C_{0-10})_{1-2}$amino,
hidroxi,
alquilalcoxi C_{0-10},
ciano,
alquilciano C_{1-6} y
haloalquilo C_{1-6};

en donde cada $\mathbf{R}^{5a}$ está sustituido opcionalmente con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, $\mathbf{R}^{6}$.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde $\mathbf{R}^{1}$ y $\mathbf{R}^{3}$ se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C_{1-10}, heterocicloalquilo (C_{3-8})alquilo C_{0-10} y cicloalquil C_{3-8}alquilo C_{0-10}, en donde cada uno de $\mathbf{R}^{1}$ y $\mathbf{R}^{3}$ están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes $\mathbf{R}^{5a}$.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde $\mathbf{R}^{1}$ y $\mathbf{R}^{3}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *terc*-butilo, isopropilo, dimetilpropilo, dimetilbutilo y *terc*-butilmetilo y ciclobutilo.

6**.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde $\mathbf{R}^{5a}$ se selecciona independientemente entre:

hidrógeno, butiniloxicarbonilo, *terc*-butiloxicarbonilo, 3,3dimetilbutiloxicarbonilo, metiletiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, fenilpropiloxicarbonilo, morfoliniletiloxicarbonilo, oxetaniloxicarbonilo, metilpropiloxicarbonilo, piperidinilmetiloxicarbonilo, ciclopropilmetiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, tetrahidro-2*H*-piraniloxicarbonilo, ciclopropiletiloxicarbonilo, pirrolidiniletiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, dimetilpropiloxicarbonilo, propiloxicarbonilo, piprazininiletiloxicarbonilo, tetrahidrofuranoiloxicarbonilo, piperidiniloxicarbonilo, pirazoliletiloxicarbonilo, metiloxicarbonilo, oxetanilmetiloxicarbonilo, feniletiloxicarbonilo, 2,3-dihidro-1*H*-indeniloxicarbonilo, metiloxicarbonilo, metilpropiloxicarbonilo, pirazinilmetilo, isoxazolilmetilo, 1,3-oxazolilmetilo, pirazolilmetilo, 1,3-tiazolilmetilo, piridinilmetilo, ciclobutilmetilo, tetrahidro-2*H*-piraniletilo, imidazolilmetilo, 4,5-dihidroisoxazolilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, piridazinilmetilo, 4,5-dihidroisoxazolilmetilo, Oxo, metilo, halógeno, trifluorometilo, sulfonilo, (trifluorometil)sulfonilo, metoxi, hidroxietilo, trifluroetilo, metiletilo, (difluorometil)etilo, tetrahidro-2-H-piranilo, difluorometilo, dimetilaminocarbonilo, ciano y etoxi, en donde $\mathbf{R}^{5a}$ está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes $\mathbf{R}^{6}$.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde $\mathbf{R}^{6}$ se selecciona independientemente entre:

metilo, flúor, trifluorometilo, ciano, amino, dimetilamino, oxo, hidroxilo, metoxi, ciclopropilo, etiloxicarbonilo, ciano, fluorometilo, metiletilhidroxi, etilo y difluorometilo, en donde $\mathbf{R}^{6}$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre hidrógeno, hidroxi, alcoxi (C_{1-6}), halógeno, CO_2H, -alquill (C_{0-6})CN, -O(C=O)alquilo C_1-C_6, NO_2, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, -N-C(O)Oalquilo (C_{0-6}), alquilsulfonilo C_{1-10}, heteroalquilsulfonilo C_{1-10}, oxo (O=), cicloalquilsulfonilo (C_{3-8}), cicloheteroalquilsulfonilo (C_{3-8}), heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, -SO_2N(alquilo $C_{1-6})_{1-2}$, -SO_2alquilo C_{1-6}, -SO_2CF_3, -SO_2CF_2H, -alquilsulfinilo C_{1-10}, -O-Si, -OSi(C_6H_{15}), -$O_{(0-1)}$(C_{1-10})haloalquilo y NH_2

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado entre:

terc-butil-4-[4-(aminocarbonil)-3-anilino-1*H*-pirazol-1-il]-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
terc-butil-3-[4-(aminocarbonil)-3-anilino-1*H*-pirazol-1-il]-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
terc-butil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
4-(4-carbamoil-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-3-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
1-4-cianopiperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-3-cianopiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3,3-Dimetilbutil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,2,2-Trifluoro-1-metiletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-fluoroetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
3-fenilpropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
oxetan-3-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-ciano-2-metilpropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(1-metilpiperidin-4-il)metil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(1-aminociclopropil)metil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(1-metilciclopropil)metil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-metilpropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
ciclopentil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,

bencil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
tetrahidro-2*H*-piran-4-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-ciclopropiletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,2-difluoroetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
ciclohexil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,2-dimetilpropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-pirrolidin-1-iletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,2-difluoro-3-hidroxipropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato;
2-(dimetilamino)etil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
etil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2 -(4-metilpiperazin-1-il)etil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
tetrahidrofurano-3-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
1-metilpiperidin-4-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,2,2-trifluoroetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-metoxietil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
ciclopropilmetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-fluoro-1-(fluorometil)etil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
3-metoxipropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3-metiloxetan-3-il)metil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
but-3-in-1-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
1-ciclopropiletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-feniletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-etoxi-2-oxoetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
[1-(cianometil)ciclopropil]metil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
but-3-in-1-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-ciclopropiletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,2,2-trifluoro-1-metiletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
etil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3-metiloxetan-3-il)metil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
ciclopropilmetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-fluoro-1-(fluorometil)etil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-feniletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
ciclopentil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,2-dimetilpropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
tetrahidrofurano-3-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
bencil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-metoxietil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
3-fenilpropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-metilpropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
oxetan-3-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-fluoroetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-etoxi-2-oxoetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
tetrahidro-2*H*-piran-4-il-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
ciclohexil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
(1-metilciclopropil)metil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
3-metoxipropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
[1-(cianometil)ciclopropil]metil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,2-difluoroetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,2,2-trifluoroetil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,2-difluoro-3-hidroxipropil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
1-ciclopropiletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-ciano-2-metilpropil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,2,2-trifluoro-1-metiletil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-fluoro-1-(fluorometil)etil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(1-metilciclopropil)metil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,

1-ciclopropiletil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,2-difluoro-3-hidroxipropil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
etil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-metilpropil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,2,2-trifluoroetil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-fluoroetil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,2-dimetilpropil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
ciclopropilmetil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
bencil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-metoxietil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-etoxi-2-oxoetil-3-4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
tetrahidro-2*H*-piran-4-il-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-(dimetilamino)etil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-mofolin-4-iletil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
[1-(cianometil)ciclopropil]metil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
oxetan-3-il-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
(3-metiloxetan-3-il)metil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-ciclopropiletil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
2-metil-2-(1H-pirazol-1-il)propil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,2-difluoro-3-hidroxipropil-3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianopiperidin-1-carboxilato,
2,2,2-trifluoro-1-metiletil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianopiperidin-1-carboxilato,
1-[4-ciano-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[(4-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[(3-metoxiciclobutil)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-{[3-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclobutil]metil}piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-(ciclobutilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(4-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{(4-ciano-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[(2-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[3-ciano-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[3-ciano-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(3-ciano-1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[3-ciano-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[3-ciano-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[3-ciano-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(3-metoxiciclobutil)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(2-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{3-ciano-1-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,

1-[3-ciano-1-(ciclobutilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-ciano-1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)piperidin-3-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-{4-ciano-1-[(4-metil-1,3-oxazol-5-il)metil]piperidin-3-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)aminoJ-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-1,-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-((trifluorometil)sulfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(4-clorofenil)amino]-1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(3,4-diclorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(7-cloroquinolin-3-il)amino]-1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[4-(1-metoxi-1-metiletil)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(6-cloropiridin-3-il)amino]-1-[(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[(4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(difluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]amino[-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
3-[(4-cianofenil)amino]-1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-[4-cianotetrahidro-2*H*-piran-3-il]-3-({4-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-Ciano-6-metiltetrahidro-2*H*-piran-3-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(3-ciano-tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-((3-ciano-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida,
1-(4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida y
1-(4-ciano-4-metil-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en el tratamiento de una afección en un mamífero que se puede mejorar mediante la inhibición selectiva de una quinasa Janus JAK1 relativa a JAK 2 y JAK 3, afección que se selecciona de artritis, asma y enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades o trastornos autoinmunes y cáncer.

11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha afección es artritis.

12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha afección se selecciona entre artritis reumatoide, artritis juvenil y artritis psoriática.

13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha afección es asma o

enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.

14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha afección se selecciona de entre: asma crónica, asma tardía, hiperreactividad de las vías respiratorias, bronquitis, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma al polvo, obstrucción recurrente de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfisema.

15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha afección son enfermedades o trastornos autoinmunes.