

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 640 911**

(51) Int. Cl.:

C07D 231/10 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2012 PCT/CN2012/001291**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2013 WO13040863**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2012 E 12833410 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2758377**

(54) Título: **Cicloalquilnitrilpirazolcarboxamidas como inhibidores de la quinasa Janus**

(30) Prioridad:

22.09.2011 US 201161537978 P

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

07.11.2017

(73) Titular/es:

**Merck Sharp & Dohme Corp. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065, US**

(72) Inventor/es:

**BRUBAKER, JASON;
DINSMORE, CHRISTOPHER J.;
HOFFMAN, DAWN MARIE;
JUNG, JOON;
LIU, DUAN;
PETERSON, SCOTT;
SIU, TONY;
TORRES, LUIS E.;
ZHANG, HONGJUN;
WEI, ZHONGYONG y
SHI, FENG**

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 640 911 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

Cicloalquilnitrilpirazolcarboxamidas como inhibidores de la quinasa Janus

5 Antecedentes de la invención

Las proteína quinasas son un grupo de enzimas que regula la actividad de sus dianas proteicas mediante la adición de grupos fosfato al sustrato de la proteína. Las quinasas desempeñan un papel fundamental en muchos procesos fisiológicos, incluidos la división celular, diferenciación, homeostasis celular y transducción de la señal. Las quinasas 10 se pueden subdividir por su diana en serina/treonina quinasas y tirosina quinasas. La tirosina quinasas se subdividen adicionalmente en quinasas del receptor de tirosina y quinasas no del receptor de tirosina. Los miembros de la familia de quinasas janus (JAK) de mamíferos son quinasas no del receptor de tirosina.

15 La familia JAK tiene cuatro miembros; JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan de forma universal, mientras que la expresión de JAK3 se limita a células hematopoyéticas. La familia JAK está implicados en la transducción de la señal intracelular de > 70 citoquinas diferentes. Las citoquinas se unen a sus receptores en la superficie de la célula, dando como resultado la dimerización del receptor y la posterior activación/fosforilación de las 20 tirosina quinasas JAK. Las JAK están bien asociadas constitutivamente con el receptor o bien se reclutan tras su unión a citoquinas. Los restos tirosina específicos del receptor se fosforilan a continuación mediante las JAK activadas y sirven como sitios de anclaje para las proteínas STAT. Las STAT se fosforilan mediante las JAK, dimerizan, a continuación se traslocan al núcleo donde se unen a elementos específicos del ADN y activan la transcripción génica. JAK1 señala junto con todas las isoformas de JAK de una forma dependiente de citoquinas.

25 Las JAK son fundamentales para múltiples funciones fisiológicas. Esto se ha demostrado usando modelos de ratón diseñados mediante ingeniería genética que son deficientes en JAK específicas. Los ratones Jak1^{-/-} mueren durante el periodo perinatal, mientras que los ratones Jak2^{-/-} tienen deficiencias en la eritropoyesis y mueren aproximadamente el día E12. Los ratones Jak3^{-/-} son viables, pero tienen un fenotipo SCID con deficiencias en los linfocitos T, linfocitos B, y linfocitos NK. Los ratones TYK2^{-/-} presentan rasgos de síndrome de hiper IgE. Estos 30 fenómenos 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 seres humanos. Las 35 mutaciones inactivantes en JAK3 (o en la cadena gamma común análoga del receptor de citoquinas) producen un fenotipo SCID grave (J. J. O'Shea, M. Pesu, D. C. Borie, P. S. Changelian, Nat. Rev. Drug Discov. 3, 555 (2004)). Las delecciones en TYK2 dan como resultado el síndrome de hiper IgG y un mayor riesgo de infección (Y. Minegishi et al., Immunity. 25, 745 (2006)). Se han notificado mutaciones no inactivantes para JAK1 o JAK2, coherentes con los datos obtenidos en ratones que demuestran que los ratones deficientes en JAK1 y JAK2 no son viables. Sin embargo, se han identificado varias mutaciones que dan como resultado una JAK2 constitutivamente activa, dando como resultado enfermedades mieloproliferativas, y que confirman el papel fundamental de JAK2 en la 40 hematopoyesis (O. bdel-Wahab, Curr. Opin. Hematol. 18, 117 (2011)). JAK2 es el único miembro de la familia JAK implicado en la transducción de las citoquinas hematopoyéticas fundamentales IL-3, GMCSF, EPO y TPO.

45 La gran cantidad de datos genéticos procedentes de ratones y seres humanos que demuestran el papel fundamental de la actividad quinasa de JAK en enfermedades autoinmunitarias, hematopoyesis y oncología está respaldada por el uso de pan-inhibidores de JAK en ensayos clínicos para enfermedades autoinmunitarias y neoplasias (véanse K. Ghoreschi, 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 notificado varios efectos adversos que pueden estar 50 asociados con la inhibición de la señalización de JAK2, tales como anemia, neutropenia y trombocitopenia. De esta forma, se requieren agentes nuevos o mejorados que inhiban selectivamente la actividad de JAK1 pero no eliminan la actividad de JAK2, para el tratamiento de varias enfermedades humanas con un índice terapéutico mejorado.

Se ha acumulado numerosa bibliografía que vinculan la ruta de Jak/STAT con varias enfermedades y trastornos 55 incluyendo trastornos hiperproliferativos y cáncer tales como leucemia y linfomas, trastornos inmunitarios e inflamatorios tales como el rechazo al trasplante, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergias, artritis reumatoide, diabetes de tipo I, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple. Los inhibidores de molécula pequeña de las JAK se divulan, por ejemplo, en el documento 2010/014453.

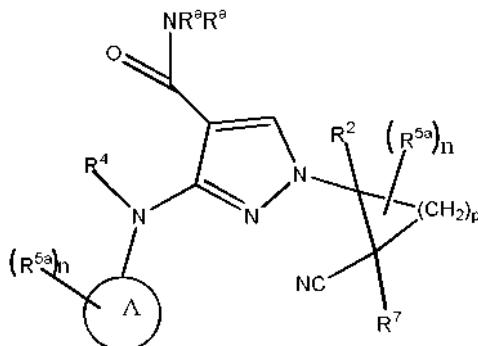
Sumario de la invención

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

Descripción detallada de la invención

65 La presente invención proporciona compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables o

estereoisómeros de los mismos:



I

cada uno de $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ y $\mathbf{R}^{\mathbf{4}}$ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

5 \mathbf{A} se selecciona entre arilo, y heteroarilo;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

p es 2, 3, o 4;

cada uno de $\mathbf{R}^{\mathbf{2}}$ y $\mathbf{R}^{\mathbf{7}}$ se selecciona independientemente entre:

10 hidrógeno,

halógeno,

alquilo C₁₋₁₀,

alquenilo C₂₋₁₀,

heteroalquilo C₁₋₁₀,

15 arilalquil C₀₋₁₀ alquilo C₀₋₁₀,

cicloalquil C₃₋₈ alquilo C₀₋₁₀,

heteroarilalquilo C₀₋₁₀,

heterocicloalquil (C₃₋₈) alquilo C₀₋₁₀,

20 y en el que cada uno de $\mathbf{R}^{\mathbf{2}}$ y $\mathbf{R}^{\mathbf{7}}$ está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes $\mathbf{R}^{\mathbf{5a}}$; $\mathbf{R}^{\mathbf{5a}}$ se selecciona de:

halógeno,

alquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

25 heteroalquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

alquenil C₂₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

aryl C₀₋₁₀ alquil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

aryl C₂₋₁₀ alquenil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

30 aril C₂₋₁₀ alquinil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

heteroarilalquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

heterocicloalquil (C₃₋₈)alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

alquil C₁₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,

35 heteroalquil C₁₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,

alquenil C₂₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,

heteroalquil C₁₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,

aryl C₀₋₁₀ alquil (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,

cicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,

40 heteroarilalquil C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,

heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,

(alquil (C₀₋₁₀))₁₋₂aminocarboniloxi,

heteroalquil (C₀₋₁₀)aminocarboniloxi,

arilalquil (C₀₋₁₀) aminocarboniloxi,

45 cicloalquil (C₃₋₈) alquil (C₀₋₁₀) aminocarboniloxi,

heteroarilalquil (C₀₋₁₀)aminocarboniloxi,

heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil (C₀₋₁₀)aminocarboniloxi,

alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquenilo C₂₋₁₀,

alquil C₁₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,

50 heteroalquil (C₀₋₁₀)amin(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,

cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,

arilalquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,

heteroarilalquil C₀₋₁₀ amino((oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,

heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

alquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,

heteroalquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 5 heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 -CO₂(alquilo C₀₋₁₀),
 -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H,
 Oxo (=O),
 formilo,
 10 sulfonilo,
 alquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 heteroalquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 cicloalquilsulfonilo (C₃₋₈),
 15 cicloheteroalquilsulfonilo (C₃₋₈),
 heteroarilsulfonilo,
 arilsulfonilo,
 aminosulfonilo,
 -SO₂N(alquilo C₀₋₆)₁₋₂,
 20 -SO₂alquilo C₁₋₆,
 -SO₂CF₃,
 -SO₂CF₂H,
 -Si(CH₃)₃
 alquilsulfinilo C₁₋₁₀,
 amino,
 25 (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂ amino,
 acil C₁₋₄aminoalquilo C₀₋₁₀,
 hidroxilo,
 (alquilo C₁₋₁₀)OH,
 30 alquil C₀₋₁₀ alcoxilo,
 iminoalquilo C₀₋₁₀,
 iminoalquilo C₀₋₁₀,
 ciano,
 35 alquil C₁₋₆ciano, y
 haloalquilo C₁₋₆;
 en la que dos R^{5a} y el átomo al que están unidos pueden formar opcionalmente un sistema de anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros;
 en la que cada R^{5a} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁶, y R⁶ está independientemente seleccionado entre:
 40 halógeno,
 alquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 45 alquenil C₂₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 aril C₀₋₁₀ alquil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 aril C₂₋₁₀ alquenil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 aril C₂₋₁₀ alquinil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 50 cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₈)alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 55 alquil C₁₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,
 alquenil C₂₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil C₁₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,
 aril C₀₋₁₀ alquil (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxialquilo C₀₋₁₀,
 60 heteroarilalquil C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxialquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,
 (alquil (C₀₋₁₀))₁₋₂aminocarboniloxi,
 arilalquil (C₀₋₁₀) aminocarboniloxi,
 65 cicloalquil (C₃₋₈) alquil (C₀₋₁₀) aminocarboniloxi,
 heteroarilalquil (C₀₋₁₀)aminocarboniloxi,
 heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil (C₀₋₁₀)aminocarboniloxi,
 alquil C₁₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquilo C₀₋₁₀ alquil (oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,

- heterocicloalquil (C_{3-8})alquil C_{0-10} amino(oxi) $_{0-1}$ carbonilalquilo C_{0-10} ,
 alquil C_{1-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo,
 cicloalquil C_{3-8} alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ aminoalquilo C_{0-10} ,
 arilalquilo C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ aminoalquilo C_{0-10} ,
- 5 heteroarilalquilo C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ aminoalquilo C_{0-10} ,
 heterocicloalquil (C_{3-8}) alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ aminoalquilo C_{0-10} ,
 CO_2 (alquilo C_{0-10}),
 $-(\text{alquil } C_{0-10})\text{CO}_2\text{H}$,
 Oxo (=O),

10 sulfonilo,
 alquilsulfonilo C_{1-10} ,
 heteroalquilsulfonilo C_{1-10} ,
 cicloalquilsulfonilo (C_{3-8}),
 cicloheteroalquilsulfonilo (C_{3-8}),

15 heteroarilsulfonilo,
 arilsulfonilo,
 aminosulfonilo,
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquil } C_{1-6})_{1-2}$
 $-\text{SO}_2\text{alquilo } C_{1-6}$,

20 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$,
 $-\text{SO}_2\text{CF}_2\text{H}$,
 alquilsulfinilo C_{1-10} ,
 $-\text{OSi}(\text{alquil } C_{1-10})_3$,
 amino,

25 (alquil $C_{0-10})_{1-2}$ amino,
 $-(\text{oxi})_{0-1}(\text{carbonil})_{0-1}\text{N}(\text{alquil } C_{0-10})_{1-2}$ acil C_{1-4} aminoalquilo C_{0-10} ,
 iminoalquilo C_{0-10} ,
 iminoalquilo C_{0-10} ,
 hidroxi,

30 (alquilo $C_{1-10})\text{OH}$,
 alcoxi C_{1-10} ,
 ciano, y
 haloalquilo C_{1-6} ;

35 en la que dos R^6 y los átomos a los que están unidos pueden formar opcionalmente un sistema de anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros; y
 R^6 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, hidroxi, (alquilo C_{1-6}), (alcoxi C_{1-6}), (alquilo C_{1-10})OH, halógeno, CO_2H , -(alquil C_{0-6})CN, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{alquilo } C_{1-C_6}$, NO_2 , trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometilo, trifluoroetilo, $-\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{O}$ alquilo (C_{0-6}), alquilsulfonilo C_{1-10} , heteroalquilsulfonilo C_{1-10} , oxo ($=\text{O}$), cicloalquilsulfonilo (C_{3-8}), cicloheteroalquilsulfonilo (C_{3-8}), heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } C_{1-6})_{1-2}$, $-\text{SO}_2\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CF}_2\text{H}$, -alquil C_{1-10} sulfinilo, $-\text{OSi}(\text{alquilo } C_{1-10})_3$, $-\text{O}(\text{O}_1)\text{haloalquilo}(C_{1-10})$, amino(alquilo $C_{1-6})_{0-2}$ y NH_2 ;
 con la condición de que el compuesto de fórmula I sea diferente a:

45 1-[(1R,2S,6S y 1S,2R,6R)-2-ciano-6-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[(1S,2R y 1R,2S)-2-cianociclohexil]-3-[(2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida; y
 3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-1-[(1S,2R y 1R,2S)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida.

50 Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos:

55 1-[2-cianociclopentil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclopentil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-(fenilamino)-1Hpirazol-4-carboxamida;
 1-[(2-cianociclopentil)]-3-[(4-(metilsulfonil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclopentil]-3-[(4-(metilsulfonil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-((2-cianociclohexil)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1Hpirazol-4-carboxamida;
 1-(8-ciano-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;

60 metil-3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-cianociclohexanocarboxilato;
 1-[2-ciano-6-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-3-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-5-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-(metilsulfonil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;

65 ácido [4-({4-Carbamoil-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il}amino)fenil]acético;
 ácido [4-({4-carbamoil-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il}amino)fenil]acético;

1-[2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-5-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-5-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-5-(metilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[[5-(bencilamino)-2-cianociclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianociclohexanocarboxilato de *terc*-butilo;
 metil-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianociclohexanocarboxilato;
 1-2-Ciano-4-(hidroximetil)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-((4-(Aminometil)-2-cianociclohexil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-((2-Ciano-4-formilciclohexil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-Ciano-5,5-dimetilciclohexil}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
terc-butil [3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-cianociclohexil]carbamato;
 1-(2-ciano-5-metilciclohexil)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-(5-cianospiro[2.5]octan-6-il)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
terc-butil {[3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-cianociclohexil]metil}carbamato;
terc-butil {[3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-cianociclohexil]metil}carbamato;
terc-butil 3-(4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-cianociclohexanocarboxilato;
 1-[2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[(2-cianociclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
terc-butil 4-[4-carbamoil-3-[(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)(amino)-1H-pirazol-1-il]-3-cianociclohexanocarboxilato;
 1-[2-Cianociclohexil]-3-[(2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Cianociclohexil]-3-[(2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-(metilcarbamoi)fenoil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-cianofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(etilsulfonil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil}fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(metilcarbamoi)fenoil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-(metilcarbamoi)fenoil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-(4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-cianofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(3-hidroximetil)-4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{(6-fluoropiridin-3-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-formilfenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-bromofenil)amino]-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-acetilfenil)amino]-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1,1-dimetilpropil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1,1-dimetilpropil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{3-fluoro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1,1-dimetilpropil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]piridin-3-il}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-[2,2-difluoro-1-hidroxietil]piridin-3-il}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]piridin-3-il}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{(7-fluoroquinolin-3-il)amino}-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(6-cloropiridin-3-il)amino]-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 ácido 2-[4-((4-carbamoi-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il)amino)fenil]-2-metilpropanoico;
 3-[(6-cloropiridin-3-il)amino]-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(6-cloropiridin-3-il)amino]-1-[(1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(6-cloropiridin-3-il)amino]-1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-{{4-(aminometil)fenil}amino}-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]piridin-3-il}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(5-cloropiridin-3-il)amino]-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{(6-fluoroquinolin-3-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-[(2-cianociclohexil]-3-[(3,4-diclorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-({6-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]piridin-3-il}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(3-cloro-5-fluorofenil)amino]-1-[2-cianociclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 5 ácido 2-[4-(4-carbamoi-1-[2-cianociclohexil]-1*H*-pirazol-3-il)amino)fenil]-2-metilpropanoico;
 1-[2-cianociclohexil]-3-(piridazin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(3,5-diclorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-(difluorometil)piridin-3-il}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[2-cianociclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 10 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil}amino)-1*H*-pirazol-4-
 carboxamida;
 3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-1-[2-cianociclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-(difluorometil)piridin-3-il}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 15 3-[(6-cloroquinolin-3-il)amino]-1-[2-cianociclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(7-cloroquinolin-3-il)amino]-1-[2-cianociclohexil]-1*H* pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(1,1-dioxido-1-benzotiofen-5-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(difluorometil)sulfonil]-3-(hidroximetil)fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(fluorometil)sulfonil}fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 20 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(ciclopropilmetyl)sulfamoil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(piridin-2-ilsulfamoil)fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(2-morfolin-4-iletil)sulfamoil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-{{4-[(4-bencilpiperidin-1-il)sulfonil]fenil}amino)-1-[2-cianociclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 5-{{4-carbamoi-1-[2-cianociclohexil]-1*H*-pirazol-3-il}amino)piridina-2-carboxilato de metilo;
 N-terc-butil-5-{{4-carbamoi-1-[2-cianociclohexil]-1*H*-pirazol-3-il}amino)piridina-3-carboxamida;
 25 5-{{4-carbamoi-1-[2-cianociclohexil]-1*H*-pirazol-3-il}amino)piridina-3-carboxilato de metilo;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{5-metilpiridin-3-il}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{5-cianopiridin-3-il}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-cianopiridin-3-il}amino}-1*H* pirazol-4-carboxamida;
 30 1-[2-cianociclohexil]-3-{{7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-il}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-ciano-5-metilpiridin-3-il}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 metil 5-{{4-carbamoi-1-[2-cianociclohexil]-1*H*-pirazol-3-il}amino)-3-metilpiridina-2-carboxilato;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-ciano-5-fluoropiridin-3-il}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-ciclopropilpiridin-3-il}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(piridin-4-ilsulfamoil)fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 35 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(ciclohexilsulfamoil)fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-{{4-(bencilsulfamoil)fenil}amino}-1-[2-cianociclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(piridin-3-ilmetil)sulfamoil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(piridin-2-ilmetil)sulfamoil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(piridin-4-ilmetil)sulfamoil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 40 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(2-pirrolidin-1-iletil)sulfamoil]fenil} amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(2,6-dimetilfenil)sulfamoil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-{{4-[(4-acetilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}amino)-1-[2-cianociclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-{{4-[(4-clorobencil)sulfamoil]fenil}amino)-1-[2-cianociclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 45 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(1-metiletil)sulfamoil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(quinolin-7-ilsulfamoil)fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfamoil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(4-(trifluorometil)bencil)sulfamoil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(4-(4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il)sulfonil)fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 50 50 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(2-metoxietil)sulfamoil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{3,(4-difluorofenil)amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-(trifluorometil)piridin-3-il}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(difluorometoxi)fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 55 55 1-[4-(4-clorofenil)amino]-1-[2-cianociclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-{{4-(4-clorofenil)amino}-1-[2-cianociclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-(trifluorometil)piridin-3-il}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Ciano-5-hidroxi-2-metilciclohexil]-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 60 60 1-(2-Ciano-5-fluoro-2-metilciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-2-ciano-2-metilciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Cianociclohexil]-3-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[(2-Cianociclohexil]-3-{{5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[(2-cianociclohexil]-3-{{6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 65 65 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Ciano-4-fluorociclohexil]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

1-[6-cianociclohex-3-en-1-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Ciano-6-fluorociclohexil]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(2-ciano-4(R)-hidroxiciclohexil)-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-cianofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(3,4-diclorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-((4-[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletilfenil]amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(2-fluoro-1,1-dimetiletil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(6-(trifluorometil)piridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(1-metoxi-1-metiletil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(6-cloropiridin-3-il)amino]-1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-((4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-ciclopropilfenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-((4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(3-metiloxetan-3-il)fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(difluorometoxi)fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(metilsulfonil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Ciano-4-(ciclopropilmethoxy)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(ciclopropilmethoxy)ciclohexil]-3-((4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(ciclopropilmethoxy)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[(4-[4-carbamoyl-3-((4-(trifluorometil)sulfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-ciano-N,N-dimeticiclohexanaminio trifluoroacetato;
 1-[2-ciano-4-(metilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(etilamino)ciclohexil]-3-((4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(metilamino)ciclohexil]-3-((4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-((4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(ciclopropilmethoxy)ciclohexil]-3-((4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(2-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil)-3-((4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(2-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil)-3-((4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(2-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil)-3-((4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(morpholin-4-il)ciclohexil]-3-((4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-((2-ciano-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil)-3-((4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(2-hidroxietil)amino]ciclohexil]-3-((4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(2-metoxietil)amino]ciclohexil]-3-((4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(2-fluoroetil)amino]ciclohexil]-3-((4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(2-fluoroetil)amino]ciclohexil]-3-((4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(Azetidin-1-il)-2-cianociclohexil]-3-[(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-((4-(Azetidin-1-il)-2-cianociclohexil)-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(terc-butil(metil)amino)-2-cianociclohexil)-3-((4-clorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)azetidin-1-il]ciclohexil]-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-([1-ciclopropiletil]amino)ciclohexil]-3-[(6-(trifluorometil)piridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(2,4-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(ciclopropilmethil)amino]ciclohexil]-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-[(6-(trifluorometil)piridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-([(1S)-1-ciclopropiletil]amino)ciclohexil]-3-[(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida; 1-{2-ciano-4-[6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]ciclohexil}-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

1-[2-ciano-4-{{(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}ciclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-il)-2-cianociclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5 1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-{{6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{(1-hidroxiciclopropil)metil]amino}ciclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{(4-cloro-3-fluorofenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 10 3-{{(4-cloro-3-fluorofenil)amino}-1-2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-{{(4-cloro-3-fluorofenil)amino}-1-[2-ciano-4-(metilamino)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 15 3-{{(4-clorofenil)amino}-1-[2-ciano-4-(metilamino)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 15 3-{{(4-cloro-3-fluorofenil)amino}-1-[2-ciano-4-{{1-ciclopropiletil]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 20 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{6-(difluorometil)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-il)-2-cianociclohexil]-3-{{4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 25 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 30 1-[2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-{{(3-cloro-4-fluorofenil)amino}-1-[2-ciano-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{(4-formifenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida; 3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-{{1-ciclopropiletil]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 ácido 2-[4-{{1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-4-carbamoil-1H-pirazol-3-il]amino}fenil]-2-metilpropanoico;
 ácido 2-[4-{{1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-il)-2-cianociclohexil]-4-carbamoil-1H-pirazol-3-il]amino}fenil]-2-metilpropanoico;
 35 1-[2-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)ciclohexil]-3-{{4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-{{(4-acetilfenil)amino}-1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-{{4-fluorofenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 40 3-{{(4-clorofenil)amino}-1-[2-ciano-4-(3-metilazetidin-1-il)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-2-cianociclohexil]-3-{{(2-fluoropiridin-4-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-{{(4-clorofenil)amino}-1-[2-ciano-4-{{(1S)-1-ciclopropiletil]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-(clorofenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 45 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{(2-fluoropiridin-4-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-(difluorometoxi)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(3-fluoroazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil]-3-{{(2-fluoropiridin-4-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 50 1-[2-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-(difluorometoxi)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-(clorofenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{(2-fluoropiridin-4-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 55 1-[2-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil]-3-{{(2-fluoropiridin-4-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(2,2-difluoroetil)(metil)amino]ciclohexil]-3-{{(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil]-3-{{(4-cianofenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 60 3-{{(4-clorofenil)amino}-1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)ciclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(3-metilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil]-3-{{4-[(difluorometil)sulfonil]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 65 3-{{(4-clorofenil)amino}-1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-{{2-fluoropiridin-4-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-il)-2-cianociclohexil]-3-{{4-(metilsulfonil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-il)-2-cianociclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 5 1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-il)-2-cianociclohexil]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(ciclopropilamino)ciclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(ciclopropilamino)ciclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 10 1-[2-ciano-4-(3-metilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-il)-2-cianociclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 15 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-il)-2-cianociclohexil]-3-{{4-(metsulfonil)fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-(6-oxa-1-azaespiro[3.3]hept-1-il)ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 20 1-[2-ciano-4-{{2-(metsulfonil)etil}amino}ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)metil}amino}ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 25 1-[2-ciano-4-[(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino]ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{(2-(dimetsulfamoil)etil)amino}ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 30 1-[2-ciano-4-{{(2R)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il}ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 N-{{4-[4-carbamoi-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-1-il]-3-cianociclohexil} glicina;
 35 1-[2-ciano-4-{{(diciclopropilmetil)amino}ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 40 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{(metil(3,3,3-trifluoropropil)amino}ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{(ciclopropilmetil)amino}ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 45 1-[2-ciano-4-{{(1-metiletil)amino}ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{(1-ciclopropiletil)amino}ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{(diciclopropilmetil)(metil)amino}ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 50 1-[2-ciano-4-{{(diciclopropilamino)ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{(1R)-1-ciclopropiletil)amino}ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{(3-metilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 55 1-[2-ciano-4-{{(dimetilamino)ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{(1-ciclopropiletil)amino}ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)amino}ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(2,2-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 60 1-[2-ciano-4-{{(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{(3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(terc-butilamino)-2-cianociclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 65 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-{{(1-metilciclopropil)amino}ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-{{(3-metiloxetan-3-il)amino}ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-{{(1-ciclopropil-1-metiletil)amino}ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-{{(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino}ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-{{(3-(1-hidroxi-1-metiletil)azetidin-1-il)ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-{{(3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il)ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

1-[2-ciano-4-[(1-ciclopropil-1-metiletil)amino]ciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(terc-butilamino)-2-cianociclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(1-metilciclopropil)amino]ciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-{metil[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(1-hidroxiciclopropil)metil]amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 10 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(1-hidroximetil)ciclopropil]amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-2-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 15 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(1-(trifluorometil)ciclopropil)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(1-ciclopropil-1-metiletil)(metil)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-2-ciano-4-[(3-metiloxetan-3-il)amino]ciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 20 1-[(2-ciano-4-[(2-metoxi-1,1-dimetiletil)amino]ciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[metil(3-metiloxetan-3-il)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-2-ciano-4-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-2-ciano-4-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 25 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(2-metoxi-1,1-dimetiletil)(metil)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(2-metoxietil)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(1S)-2-metoxi-1-metiletil]amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(2-metoxietil)(metil)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(2-metoxi-1-metiletil)(metil)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(1Sor 1R)-2-metoxi-1-metiletil] (metil)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-
 30 carboxamida;
 4-4-Carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il]-3-cianociclohexanamimum trifluoroacetato; 1-[2-Ciano-4-
 [metil(oxetan-3-il)amino]ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-2-ciano-4-[(ciclopropilmetyl)(metil)amino]ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-2-ciano-4-[(3-1-hidroxi-1-metiletil)ciclobutil]metil)amino)ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-
 35 4-carboxamida;
 1-[(2-ciano-4-(spiro[3.4]oct-2-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-2-ciano-4-[ciclobutil(ciclopropilmetyl)amino]ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-
 carboxamida;
 1-2-ciano-4-[(2-metilpropil)amino]ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-2-ciano-4-[ciclobutil(metil)amino]ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-2-ciano-4-[(ciclopropilmetyl)(2-metilpropil)amino]ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-
 40 carboxamida;
 1-2-ciano-4-[(ciclopropilmetyl)(oxetan-3-il)amino]ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-
 carboxamida;
 1-[(2-ciano-4-[(2,6-difluorobencil)amino]ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[(2-ciano-4-(ciclobutilamino)ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-4-[bis(ciclopropilmetyl)amino]-2-cianociclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 45 1-2-ciano-4-[(ciclobutilmetyl)amino]ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-2-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(4-carbamoi-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexil)-1-
 metilazetidin-1-
 1-4-[4-carbamoi-3-[(4-clorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il]-3-cianociclohexil]-1-metilazetidinio; 1-[4-(4-carbamoi-3-
 50 [(4-clorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il]-3-cianociclohexil]-1-tilazetidinio; 1-[4-(4-carbamoi-3-[(4-clorofenil)amino]-
 1H-pirazol-1-il]-3-cianociclohexil]-1,3,3-trimetilazetidinio; 1-[4-(4-carbamoi-3-[(4-clorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il]-
 3-cianociclohexil]-1-(ciclopropilmetyl)azetidinio;
 3-[(4-Cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-ciclopropil-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxi-4-metilciclohexil]-3-[(4-(3,3,3-trifluoro-hidroxi-1,1-dimetilpropil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-
 55 carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxi-4-metilciclohexil]-3-[(4-(3,3,3-trifluoro-hidroxi-1,1-dimetilpropil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-
 carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-etenil-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-hidroxi-4-metilciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 60 1-[2-ciano-4-hidroxi-4-metilciclohexil]-3-[(4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-
 carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-hidroxi-4-metilciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-(2-Ciano-4-hidroxiciclohexil)-3-[(4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 65 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-({4-[(trifluorometil)sulfoni]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-cianofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(6-(difluorometil)piridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(6-(trifluorometil)piridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 5 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-({4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida; 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-({4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{[4-(3,3,3-trifluoro-hidroxi-1,1-dimetilpropil)fenil]amino}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 10 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-ciclopropilfenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(3-metiloxetan-3-il)fenil]amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(3,4-diclorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(2-fluoro-1-dimetiletil)fenil]amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 Fenilcarbamato de 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-3-cianociclohexilo;
 15 Ciclohexilcarbamato de 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-3-cianociclohexilo;
 Fenilcarbamato de 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-3-cianociclohexilo;
 propan-2-ilcarbamato de 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-3-cianociclohexilo;
 metilcarbamato de 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-3-cianociclohexilo;
 etilcarbamato de 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-3-cianociclohexilo;
 20 3-((4-clorofenil)amino)-1-(2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidina-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-{[3-(1-hidroxi-1-metiletil)azetidin-1-il]carbonil}ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-ilcarbonil)-2-cianociclohexil]-3-[(4-clorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 25 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(diciclopropilmetil)carbamoil]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-(oxetan-3-ilcarbamoil)ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-{[3-(metsulfonil)azetidin-1-il]carbonil}ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 30 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-(ciclobutilcarbamoil)ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-{[1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]carbamoil}ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(3,3-difluorociclobutil)carbamoil]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-(ciclopropilcarbamoil)ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 35 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)carbonil]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-{[(3-metiloxetan-3-il)metil]carbamoil}ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(terc-butilcarbamoil)-2-cianociclohexil]-3-[(4-clorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 40 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilcarbonil)ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-(4-Chlorifenilamino)-1-(2-ciano-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Ciano-4-(fluorometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Ciano-4-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[metil(metsulfonil)amino]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 45 1-[2-Cianociclohexil]-3-({4-[(metoxiimino)metil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Cianociclohexil]-3-[4-(N-metoxietanimidoil)fenil]amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 4-(4-Carbamoil-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-5-ciano-2-hidroxiciclohexil acetato;
 1-[2-Cianociclohexil]-3-[4-(metilsulfonil)fenil]amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 50 1-[2-Cianociclohexil]-3-[(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-(4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-(difluorometil)sulfonil)fenil]amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-[2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]fenil]amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-[trifluorometil)sulfonil]fenil]amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 55 [3-{4-carbamoi-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianociclohexil]carbamato de *terc*-butilo;
 1-[8-Ciano-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida; y 1-[2-cianociclohexil]-3-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)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 su uso en el tratamiento o prevención de las enfermedades mediadas por JAK.

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

Tal como se usa en el presente documento excepto donde se señala, se pretende que "alquilo" incluya grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono. A lo largo de la memoria descriptiva se usan las abreviaturas comúnmente utilizadas para los grupos alquilo, por ejemplo metilo puede representarse por "Me" o CH₃, etilo puede

representarse por "Et" o CH_2CH_3 , propilo puede representarse por "Pr" o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, butilo puede representarse por "Bu" o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, etc. "Alquilo C₁₋₆" (o "alquilo C_{1-C₆}") por ejemplo, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Alquilo C₁₋₆ incluye todos los isómeros de hexilalquilo y pentilalquilo así como n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. "Alquilo C₁₋₄" significa n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. El término "alquileno" se refiere a grupos de hidrocarburos alifáticos de cadena lineal y ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono, y que tienen dos uniones en el extremo de la cadena. Como ilustración, el término "A-alquileno C_{4-B} no sustituido" representa A-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-B. El término "alcoxi" representa un grupo alquilo lineal o ramificado del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno.

5 "Acilo" significa un radical -C(O)R, donde R es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheteroarilo, etc.

10 15 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 de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s- y t- butilo, pentilo, hexilo, y similares.

20 25 El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más de los átomos de carbono está sustituido por un heteroátomo independientemente seleccionado entre N, O, o S.

25 30 "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, alquenilo contiene un doble enlace carbono-carbono, y pueden estar presentes hasta un máximo de cuatro dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

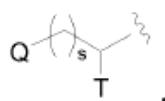
30 35 "Alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que tiene el número indicado de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo.

35 40 "Alcoxi" se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito anteriormente. Alcoxi C₁₋₆, por ejemplo, incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares.

40 45 "Alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente en que uno o más (especialmente, de 1 a 3) átomos de hidrógeno se han sustituido por grupo alcoxi. Los ejemplos incluyen CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃ y CH(OCH₃)CH₃.

45 50 "Aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente en que un átomo de hidrógeno se ha sustituido por un grupo amino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos incluyen CH₂NH₂, CH₂CH₂NHCH₃ y CH(N(CH₃)₂)CH₃.

50 55 El término "C₀" que se ha empleado en expresiones tales como "alquilo C₀₋₆" significa un enlace covalente directo; o cuando el término aparece en el término de un sustituyente, alquilo C₀₋₆ significa hidrógeno o alquilo C₁₋₆. De forma análoga, cuando un número entero que define la presencia de un determinado número de átomos en un grupo es igual a cero, significa que los átomos adyacentes al mismo están conectados directamente mediante un enlace. Por ejemplo, en la estructura



55 60 donde s es un número entero igual a cero, 1 o 2, la estructura es

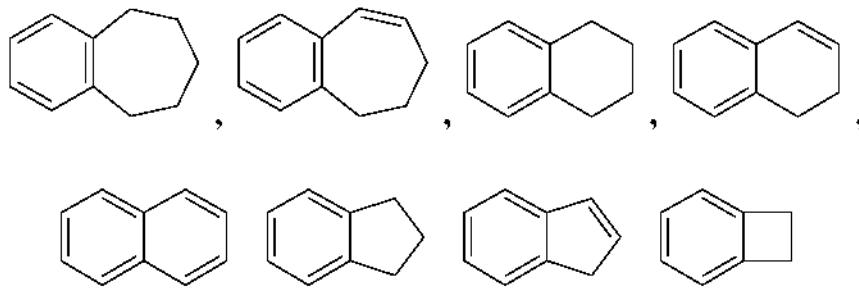


55 65 cuando s es cero.

65 70 El término "cicloalquilo C₃₋₈" (o "cicloalquilo C_{3-C₈}") 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). Los términos "cicloalquilo C₃₋₇", "cicloalquilo C₃₋₆", "cicloalquilo C₅₋₇" y similares tienen significados análogos.

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

- 5 El término "arilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos monocarbocíclicos y policarbocíclicos, en los que los anillos carbocíclicos individuales de los sistemas de polianillos están condensados o unidos entre sí mediante un enlace simple. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, y bifenilo.
- 10 El término "carbociclo" (y variaciones del mismo tales como "carbocíclico" o "carbociclico") tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, se refiere a (i) un anillo monocíclico C₃ a C₈ saturado o insaturado, o (ii) un sistema de anillo bicíclico a C₇ a C₁₂ saturado o insaturado. Cada anillo de (ii) es bien independiente o bien está condensado con el otro anillo, y cada anillo está saturado o insaturado. El carbociclo puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de carbono que dé como resultado un compuesto estable. Los carbociclos bicíclicos condensados son un conjunto de los carbociclos; es decir, el término "carbociclo bicíclico condensado" se refiere de forma general a un sistema de anillo bicíclico C₇ a C₁₀ en el que cada anillo está saturado o insaturado y dos átomos de carbono adyacentes se comparten por cada uno de los anillos del sistema de anillos. Un carbociclo bicíclico condensado en el que un anillo está saturado y el otro anillo está saturado es un sistema de anillo bicíclico saturado. Un carbociclo bicíclico condensado en el que un anillo es benceno y el otro está saturado es un sistema de anillo bicíclico insaturado. Un carbociclo bicíclico condensado en el que un anillo es benceno y el otro está insaturado es un sistema de anillo bicíclico insaturado. Los anillos carbocíclicos saturados 15 también se denominan como anillos de cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, etc. A menos que se indique otra cosa, carbociclo está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, arilo, halógeno, NH₂ u OH. Un subconjunto de carbociclos bicíclicos condensados insaturados son aquellos carbociclos bicíclicos en los que un anillo es un anillo de benceno y el otro anillo está saturado o insaturado, mediante una unión por cualquier átomo de carbono que dé como resultado un compuesto estable. Los ejemplos representativos de este subconjunto 20 incluyen los siguientes:
- 25



- 30 "Cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente en que un átomo de hidrógeno se ha sustituido por un grupo ciano. Los ejemplos incluyen CH₂CN, CH₂CH₂CN y CH(CN)CH₃.

- 35 "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 monocíclico saturado opcionalmente condensado con un benceno o un carbociclo parcialmente insaturado, o (b) un carbociclo bicíclico saturado. Para un sistema bicíclico, ya sea (a) o (b), los anillos están condensados a través de dos átomos de carbono adyacentes (por ejemplo, decalina), en un átomo de carbono del anillo (por ejemplo, espiro[2.2]pentano), o son grupo puente (por ejemplo, norbornano). Los ejemplos adicionales comprendidos en el significado anterior incluyen, pero no se limitan a, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, perhidroindano, decalina, espiro[4.5]decano, biciclo[2.2.2]octano, y similares.
- 40 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente en el que uno o más (especialmente, de 1 a 5) átomos de hidrógeno se han sustituido por grupo átomos de halógeno, con hasta la sustitución completa de todos los átomos de hidrógeno por grupos halo. Haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo, incluye -CF₃, -CF₂CF₃, CHFCH₃, y similares.
- 45 "Heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclito" representan un sistema de anillo monocíclico o bicíclico de 3-12 miembros en el que al menos un anillo no es 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 uno o más puntos de unión al resto de la molécula pueden estar en cualquiera de los anillos. "Heterociclito" incluye, por tanto, heteroarilos, así como sus análogos dihidro y tetrahidro. La unión de un sustituyente heterociclico puede tener lugar mediante un átomo de carbono o mediante un heteroátomo.
- 50

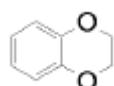
- 55 Los ejemplos de heterociclos (heterociclito) incluyen, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiromorfolinilo, tetrahidrofuranoílo, dihidrofuranoílo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 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, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridinilo, 5 pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidinilo, aziridinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihydrobenzimidazolilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrobenzotiofenilo, dihydrobenzoxazolilo, dihydrofuranilo, dihydroimidazolilo, dihydroindolilo, dihydroisooxazolilo, dihydroisotiazolilo, dihydrooxadiazolilo, dihydrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihydroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidinilo, metilendioxibenzoílo, tetrahidrofuranoílo, y N-óxidos del mismo.

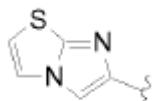
Los compuestos heterocíclicos saturados forman un subconjunto de heterociclos; es decir, las expresiones "heterocíclico saturado y heterocicloalquilo (C_{3-12})" se refieren de forma general a un generalmente a un heterociclo tal como se ha definido anteriormente en el que el sistema de anillo completo (tanto monocíclico como policíclico) está saturado. El término "anillo heterocíclico saturado" se refiere a un anillo monocíclico saturado de 4 a 8 miembros o un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros estable 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, 15 tiazolidinilo, isotiazolidinilo, y tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranilo)

Los compuestos heteroaromáticos forman otro subconjunto de heterociclos; es decir, el término "compuesto heteroaromático" (alternativamente "heteroarilo") se refiere de forma general a un heterociclo tal como se ha definido anteriormente en el que el sistema de anillo completo (tanto monocíclico como policíclico) es un sistema de anillo aromático. El término "anillo heteroaromático" se refiere a un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros o un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros estable que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Para un heteroarilo bicíclico, solamente uno de los anillos tiene que ser heteroaromático, el segundo anillo puede ser heteroaromático, o un carbociclo aromático, saturado o parcialmente insaturado, y el uno o más puntos de unión al resto de la molécula pueden estar en cualquiera de los anillos. En el caso de anillos de heteroarilo sustituidos que contienen al menos un átomo de nitrógeno (por ejemplo, dichas sustituciones pueden ser aquellas que den como resultado la formación de N-óxidos. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, 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, bencimidazol, benzopirazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, 20 indazolilo, purinilo, quinolizinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, 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.

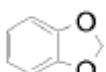
Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, cromanilo, isocromanilo, tetrahydroquinolinilo, 40 quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 2,3-dihdrobenzo-1,4-dioxinilo (es decir,



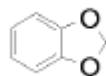
45), imidazo(2,1-b)(1,3)tiazol, (es decir,



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



). En determinados contextos del presente documento,



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

5 "Hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente en que uno o más (especialmente de 1 a 3) átomos de hidrógeno se han sustituido por grupos hidroxi. Los ejemplos incluyen CH₂OH, CH₂CHOH y CHOCH₃.

10 "Alquieno", "alquenileno", "alquinileno", "cicloalquieno", "arileno", "heteroarileno", y "heterocicileno" se refieren a un radical divalente obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclico, respectivamente, cada uno de estos es como se ha definido anteriormente.

15 A no ser que se indique expresamente otra cosa, un anillo "insaturado" es un anillo parcial o completamente insaturado. Por ejemplo, un carbocírculo C₆ monocíclico insaturado" se refiere ciclohexeno, ciclohexadieno, y benceno.

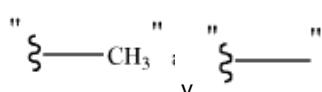
A no ser que se indique expresamente otra cosa, todos los intervalos citados en el presente documento son inclusivos. Por ejemplo, un heterocírculo descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" significa que el 20 heterocírculo puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en cualquier fórmula que representa gráficamente y describe los compuestos de la invención, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada uno de los otros casos. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente se permiten si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

25 El término "sustituido" (por ejemplo, como en "arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes...") incluye la monosustitución y polisustitución por un sustituyente citado en la medida en la que dicha sustitución simple y múltiple (que incluye la sustitución múltiple en el mismo sitio) esté permitida químicamente.

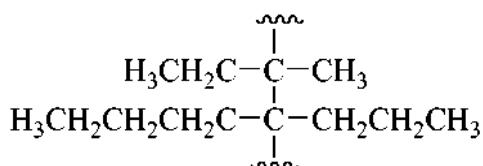
30 El término "oxi" significa un átomo de oxígeno (O). El término "tio" significa un átomo de azufre (S). El término "oxo" significa "=O". El término "carbonilo" significa "C=O".

35 Las representaciones estructurales de los compuestos que tienen sustituyentes que terminan con un grupo metilo pueden presentar el grupo metilo terminal utilizando bien los caracteres "CH₃", por ejemplo, "-CH₃" o bien utilizando una línea recta que representa la presencia del grupo metilo, por ejemplo, es decir,



40 que tienen significados equivalentes.

Para definiciones de variables que contienen términos que tienen términos repetidos, por ejemplo, (CRⁱR^j)_r, donde r es el número entero 2, Rⁱ es una variable definida, y R^j es una variable definida, el valor de Rⁱ puede diferir cada vez que aparece, y el valor de R^j puede diferir cada vez que aparece. Por ejemplo, si Rⁱ y R^j se seleccionan 45 independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo y butilo, entonces (CRⁱR^j)₂ puede ser



En una realización de la invención, R^a es hidrógeno o metilo. En una variante de esta realización, R^a es hidrógeno.

50 En una realización de la invención R⁴ es hidrógeno o metilo. En una variante de esta realización, R⁴ es hidrógeno. En otra realización R⁴ es metilo.

En una realización, p es 2 o 3.

55 En una realización, cada uno de R² y R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀,

y cicloalquil C₃₋₈ alquilo C₀₋₁₀. En una variante de esta realización, cada uno de R² y R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, y alquilo C₁₋₁₀.

- 5 En otra realización adicional, cada uno de R² y R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno, y alquilo C₁₋₁₀.
 5 En una realización de la invención, cada uno de R² y R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno, etilo, propilo, butilo, pentilo, o metilo. En una variante de esta realización, cada uno de R² y R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno o metilo. En otra variante, R² es hidrógeno.
- 10 En una realización **A** se selecciona entre: furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, benzotienilo, benzofuranilo, bencimidazol, benzopirazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, indazolilo, purinilo, quinolizinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, 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, furopiridinilo, tienopiridinilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, cromanilo, isocromanilo, tetrahidroquinolinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, quinolinilo, piridazinilo, 2,3-dihidro-1-benzotiofenilo, benzotiofenilo, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridinilo y 2,3-dihidrobenzo[b]tiofenilo. 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzo-1,4-dioxinilo, imidazo(2,1-b)(1,3)tiazol, y benzo-1,3-dioxolilo, fenilo, indenilo, y naftilo.
- 20 En una realización, **A** se selecciona entre fenilo, pirindinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, isoindolilo, indolilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, quinolinilo, piridazinilo, 2,3-dihidro-1-benzotiofenilo, benzotiofenilo, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, benzo[b]tiofenilo, y 2,3-dihidrobenzo[b]tiofenilo.
- 25 En una realización, **A** se selecciona entre fenilo, pirindinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, quinolinilo, piridazinilo, 2,3-dihidro-1-benzotiofenilo, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridinilo y 2,3-dihidrobenzo[b]tiofenilo.
- 30 En una realización, R^{5a} se selecciona de: halógeno, alquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquenil C₂₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, aril C₀₋₁₀ alquil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, aril C₂₋₁₀ alquenil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
- 35 aril C₂₋₁₀ alquinil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₈)alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,
- 40 heteroalquil C₁₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀, alquenil C₂₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀, aril C₀₋₁₀ alquil (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,
- 45 (alquil (C₀₋₁₀))₁₋₂aminocarboniloxi, arilalquil (C₀₋₁₀) aminocarboniloxi, alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquenilo C₂₋₁₀, alquil C₁₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀ amino((oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
- 50 alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, arilalquil C₀₋₁(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
- 55 -CO₂(alquilo C₀₋₁₀), -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H, Oxo (=O), formilo, sulfonilo,
- 60 alquilsulfonilo C₁₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀sulfonilo, cicloalquilsulfonilo (C₃₋₈), cicloheteroalquilsulfonilo (C₃₋₈), heteroarilsulfonilo,
- 65 alquilsulfonilo, aminosulfonilo,

-SO₂N(alquilo C₀₋₆)₁₋₂,
 -SO₂alquilo C₁₋₆,
 -SO₂CF₃,
 -SO₂CF₂H,
 5 -Si(CH₃)₃,
 alquilsulfinilo C₁₋₁₀,
 amino,
 (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂ amino,
 acil C₁₋₄aminoalquilo C₀₋₁₀,
 10 hidroxi,
 (alquilo C₁₋₁₀)OH,
 alquil C₀₋₁₀ alcoxilo,
 iminoalquilo C₀₋₁₀,
 iminoalquilo C₀₋₁₀,
 15 ciano,
 alquil C₁₋₆ciano, y
 haloalquilo C₁₋₆; en la que dos R^{5a} y el átomo al que están unidos pueden formar opcionalmente un sistema de anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros, y en la que cada uno de R^{5a} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 substituyentes R⁶.
 20 En otra realización más, R^{5a} se selecciona de: halógeno,
 alquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 25 alquenil C₂₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 aril C₀₋₁₀ alquil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 30 aril C₀₋₁₀ alquil (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil (C₀₋₁₀) aminocarboniloxi,
 alquil C₁₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀ amino((oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,
 35 alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 40 heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 -CO₂(alquilo C₀₋₁₀),
 -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H,
 Oxo (=O),
 45 formilo,
 sulfonilo,
 alquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 heteroalquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 cicloalquilsulfonilo (C₃₋₈),
 cicloheteroalquilsulfonilo (C₃₋₈),
 heteroarilsulfonilo,
 50 alquilsulfonilo,
 aminosulfonilo,
 -SO₂N(alquilo C₀₋₆)₁₋₂,
 -SO₂alquilo C₁₋₆,
 -SO₂CF₃,
 -SO₂CF₂H,
 -Si(CH₃)₃,
 (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂ amino, hidroxi,
 55 (alquilo C₁₋₁₀)OH,
 alquil C₀₋₁₀ alcoxilo, iminoalquilo C₀₋₁₀,
 iminoalquilo C₀₋₁₀,
 ciano,
 alquil C₁₋₆ciano, y haloalquilo C₁₋₆;
 60 en la que dos R^{5a} y el átomo al que están unidos pueden formar opcionalmente un sistema de anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros, y en la que cada uno de R^{5a} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R⁶.

En otra realización de la invención, R^{5a} se selecciona de: metilsulfonilo, hidroxilo, trimetilsililo, etoxi, metoxi, metiloxicarbonilo, metilCOOH, hidroxicarbonilmétido, metiloxicarbonilo, dimetilamino, flúor, fenilcarboniloxi, 65 metilamino, oxo, etilamino, bencilamino, *terc*-butiloxicarbonilo, metoxicarbonilo, hidroximetilo, aminometilo, oximetilo, metilo, metilaminometilo, metilaminocarbonilo, oxicarbonilamino, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilamino, *terc*-

- butiloxicarbonilamino, etilo, metilo, *terc*-butiloxicarbonilaminometilo, carbonilamino, trifluoromethylsulfonilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, cloro, piridinilaminocarbonilo, metilcarbonilamino, ciano, 1,2,4-oxadiazolilo, etilsulfonilo, oxo, pirazolilo, formilo ($C=O$), bromo, carboamoilo, acetilo, 3,3,3-trifluoro-1,1-dimetilpropilo, trifluoropentilo, 2,2,2-trifluorometiletilo, difluorometilo, 2,2-difluorometiletilo, isopropilo, aminometilo, metiletilcarbonilamino, *terc*-butilaminocarbonilo, ciclopropilo, sulfamoilo, (metiletil)sulfamoilo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, piperazinilsulfonilo, piperidinilsulfonilo, piridinilsulfonilo, morfolinilsulfonilo, difluorometoxi, pirazolilo, oxetanilo, ciclopropilmethoxi, dimetilamino, ciclopropilamino, morfolinilo, sulfonilo, azetidinilo, *terc*-butilamino, hidroximetiletilo, (ciclopropiletil)amino, (ciclopropilmetyl)amino, trifluoroethylamino, pirrolidinilo, (oxetanilmetil)amino, hidroxicarbonilisopropilo, oxetanilamino, hidroximetilo, metilcarbonilo, (etil)(metil)amino, metoxietilamino, (tetrahidrotiofenilmetil)amino, propil(metil)amino, ciclopropilamino, (dimetiletil)amino, metilamino, oxetanilmetilamino, tetrahidro-2H-piranilamino, *terc*-butiloxicarbonilamino, ciclobutilamino, butilamino, ciclobutilmethylamino, dimethylpropilo, etenilo, fenilaminocarboniloxi, ciclohexilaminocarboniloxi, propilaminocarboniloxi, metilaminocarboniloxi, etilaminocarboniloxi, ciclopropilmethylcarboamoilo, *terc*-butiloxicarbonilo, hidroxicarbonilo, ciclopropilmethylaminocarbonilo, azetidinilcarbonilo, oxetanicarbamoilo, etilcarbamooilo, ciclobutilmethylcarboamoilo, ciclopropilmethylcarboamoilo, metilcarbamooilo, oxetanilmetilcarboamoilo, pirrolidinilcarbonilo, *terc*-butilcarboamoilo, hidroxipropanilo, metiloxicarbonilo, iminoalquilo C_{1-10} , y alquilimino C_{1-10} , en la que dos R^{5a} y el átomo al que están unidos pueden formar opcionalmente un sistema de anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros, y en la que cada uno de R^{5a} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes, R^6 .
- 20 En una realización, R^6 se selecciona independientemente entre: halógeno, alquil C_{1-10} (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C_{0-10} , heteroalquil C_{1-10} (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C_{0-10} , alquenil C_{2-10} (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C_{0-10} , aril C_{0-10} alquil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C_{0-10} , aril C_{2-10} alquenil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C_{0-10} , aril C_{2-10} alquinil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C_{0-10} , cicloalquil C_{3-8} alquil C_{0-10} (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C_{0-10} , heteroarilalquil C_{0-10} (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C_{0-10} , heterocicloalquil (C_{3-8})alquil C_{0-10} (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C_{0-10} , alquil C_{1-10} (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C_{0-10} , alquenil C_{2-10} (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C_{0-10} , heteroalquil C_{0-10} (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C_{0-10} , (alquil (C_{0-10}))₁₋₂aminocarboniloxi, alquil C_{1-10} amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C_{0-10} , alquil C_{1-10} (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C_{0-10} , heterocicloalquil (C_{3-8}) alquil C_{0-10} (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C_{0-10} , -CO₂(alquil C_{0-10})-(alquil C_{0-10})CO₂H, Oxo (=O), sulfonilo, alquilsulfonilo C_{1-10} , heteroalquilsulfonilo C_{1-10} , cicloalquilsulfonilo (C_{3-8}), cicloheteroalquilsulfonilo (C_{3-8}), heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, -SO₂N(alquilo C_{1-6})₁₋₂, -SO₂alquilo C_{1-6} , -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, alquilsulfinilo C_{1-10} , amino, (alquil C_{0-10})₁₋₂ amino, -(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁N(alquilo C_{0-10})₁₋₂ C₁₋₄acilaminoC₀₋₁₀ alquilo, imino(alquilo C_{0-10}), hidroxi, (alquilo C_{1-10})OH, alcoxi C_{1-10} , ciano, y haloalquilo C_{1-6} ; en la que dos R^6 y los átomos a los que están unidos pueden formar opcionalmente un sistema de anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros y R^6 está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, hidroxi, (alquilo C_{1-6}), (alcoxi C_{1-6}), (alquilo C_{1-10})OH, halógeno, CO₂H, -(alquil C_{0-6})CN, -O(C=O)alquilo C_{1-6} , NO₂, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometilo, -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, -SO₂N(alquilo C_{1-6})₁₋₂, -SO₂alquilo C_{1-6} , -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -alquil C_{1-10} sulfinilo, -OSi(alquilo C_{1-10})₃, -O(0-1)haloalquilo(C_{1-10}), amino(alquilo C_{1-6})₀₋₂ y NH₂.
- 40 En otra realización de la invención, R^6 se selecciona independientemente entre: halógeno, alquil C_{1-10} (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C_{0-10} , aril C_{0-10} alquil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C_{0-10} , cicloalquil C_{3-8} alquil C_{0-10} (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C_{0-10} , heteroarilalquil C_{0-10} (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C_{0-10} , heterocicloalquil (C_{3-8})alquil C_{0-10} (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C_{0-10} , alquil C_{1-10} (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C_{0-10} , -CO₂(alquilo C_{0-10}), Oxo (=O), sulfonilo, alquilsulfonilo C_{1-10} , cicloalquilsulfonilo (C_{3-8}), cicloheteroalquilsulfonilo (C_{3-8}), heteroarilsulfonilo, -SO₂N(alquilo C_{1-6})₁₋₂, amino, (alquil C_{0-10})₁₋₂ amino, hidroxi, (alquilo C_{1-10})OH, alcoxi C_{1-10} , y haloalquilo C_{1-6} ; en la que dos R^6 y los átomos a los que están unidos pueden formar opcionalmente un sistema de anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros, y R^6 está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, hidroxi, (alquilo C_{1-6}), (alcoxi C_{1-6}), (alquilo C_{1-10})OH, halógeno, CO₂H, -(alquil C_{0-6})CN, -O(C=O)alquilo C_{1-6} , NO₂, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometilo, -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, -SO₂N(alquilo C_{1-6})₁₋₂, -SO₂alquilo C_{1-6} , -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -alquil C_{1-10} sulfinilo, -OSi(alquilo C_{1-10})₃, -O(0-1)haloalquilo(C_{1-10}), amino(alquilo C_{1-6})₀₋₂ y NH₂.
- 55 En una realización particular, R^6 se selecciona independientemente entre: metilo, sulfonilo, quinolinilo, oxo, etilo, etoxi, flúor, cloro, propilo, etanol, trifluorometilo, hidroxi, 1-hidroxi-1-metiletilo, -COOH, trifluoroetilo, hidroximetilo, metilsulfonilo, difluorometilo, dimetilsulfamoilo, fluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, piperidinilo, piridinilo, morfolinilo, ciclohexilo, fenilo, pirrolidinilo, piperazinilo, metoxi, *terc*-butilmetilo, dimetilamino, hidroxietilo, metilcarbonilo, hidroximetiletilo, ciclopropilmethilo y metiloxicarbonilo y R^6 está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, hidroxi, (alquilo C_{1-6}), (alcoxi C_{1-6}), (alquilo C_{1-10})OH, halógeno, CO₂H, -alquil (C_{0-6})CN, -O(C=O)alquilo C_{1-6} , NO₂, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometilo, -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, -SO₂N(alquilo C_{1-6})₁₋₂, -SO₂alquilo C_{1-6} , -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -alquil C_{1-10} sulfinilo, -OSi(alquilo C_{1-10})₃, -O(0-1)haloalquilo(C_{1-10}), amino(alquilo C_{1-6})₀₋₂ y NH₂.
- 60 En una realización, los compuestos de la presente invención son inhibidores selectivos de JAK1 con respecto a JAK2. La determinación de la selectividad relativa de un compuesto dado para la inhibición de JAK1 se define como

un índice relativo (valor de la Cl_{50} de JAK2/valor de la Cl_{50} de JAK1) de al menos 2. En otra realización más, para un compuesto dado, el índice relativo (valor de la Cl_{50} de JAK2/valor de la Cl_{50} de JAK1) es al menos 5.

"Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

5 "Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa esa cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o ser humano que es deseada por un investigador, 10 veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico.

El término "tratamiento" o "tratar" incluye aliviar, mejorar, paliar o reducir de otra forma los signos y síntomas asociados con una enfermedad o trastorno.

15 El término "composición", como en composición farmacéutica, pretende incluir un producto que comprende el(s) principio(s) activo(s), y el(s) ingrediente(s) inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que componen el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualesquiera dos o más 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. Por consiguiente, las 20 composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada premezclando un compuesto de fórmula I, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

30 Cada variable se define independientemente cada vez que aparece, 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 caso, y cada sustituyente puede ser igual o diferente a los demás. Como ejemplo adicional, para el grupo $-(\text{CR}^3\text{R}^3)_2-$, cada caso de los dos grupos R^3 puede ser igual o diferente. Tal como se usa en el presente documento, a no ser que se indique expresamente otra cosa, cada referencia a un compuesto específico de la presente invención o a una fórmula genérica de los compuestos de la presente invención pretende incluir el uno o más compuestos así como las sales farmacéuticamente aceptables y los estereoisómeros de los mismos.

35 Isómeros ópticos - Diastereómeros - Isómeros geométricos - Tautómeros

40 Los compuestos de fórmula I contienen uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Se pretende que la presente invención comprenda todas dichas formas isoméricas de los compuestos de fórmula I, tanto como especies individuales o mezclas de las mismas.

45 Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos y, a menos que se especifique otra cosa, se entiende que incluyen los isómeros geométricos E y Z.

50 Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir con diferentes puntos de unión del hidrógeno, denominados tautómeros. Un ejemplo de ese tipo puede ser una cetona y su forma enólica, lo que se conoce como tautómeros ceto-enol. Tanto los tautómeros individuales como las mezclas de los mismos están abarcados en los compuestos de fórmula I.

55 Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos sujeto de los Ejemplos del presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de los mismos.

60 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden aparecer como "estereoisómeros" que incluyen racematos y mezclas racémicas, mezclas enantioméricas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diferentes sustituyentes de la molécula. Cada uno de estos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos, y se pretende que todos posibles isómeros ópticos y diastereoisómeros tanto en mezclas como compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos en el ámbito de la presente invención. Se pretende que la presente invención comprenda todas dichas formas isoméricas de estos compuestos. Cuando los enlaces hacia el carbono quiral se representen gráficamente como líneas rectas en las Fórmulas de la invención, se entiende que ambas configuraciones (R) y (S) del carbono quiral y, por tanto, ambos enantiómeros y mezclas de los mismos, están abarcados por la Fórmula. Por ejemplo, la Fórmula I muestra la estructura de la clase de compuestos sin una 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 50:50 específica que se denomina como mezcla racémica.

- 5 Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por tanto, existen en formas estereoisoméricas diferentes. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I), así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, ambas formas cis y trans, así como sus mezclas, quedan abarcadas en el alcance de la invención.
- 10 Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias químicas por métodos bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o un cloruro de un ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, mediante hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, bariolos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros se pueden separar también mediante el uso de una columna de HPLC quiral.
- 15
- 20 Es posible también que los compuestos de Formula (I) existan en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas están incluidas en el alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención.
- 25 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales y los solvatos), tales como los que pueden existir debido a la presencia de carbonos asimétricos en varios sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros, y formas diastereoméricas, están incluidos en el alcance de la presente invención, ya que son isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, ambas formas cis y trans, así como sus mezclas, quedan abarcadas en el alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención.) Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención, por ejemplo, pueden estar sustancialmente exentas de otros isómeros, o pueden estar premezcladas, por ejemplo, en forma de racematos o con otros estereoisómeros u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener una configuración S o R tal como se define en las recomendaciones de la IUPAC de 1974. El uso de los términos "sal", "solvato" y similares, pretende aplicarse análogamente a sales y solvatos de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros o racematos de los compuestos de la invención.
- 30
- 35
- 40 En la presente solicitud, cuando un compuesto estereomérico concreto se nombra utilizando 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, el "y" indica una mezcla racémica de los enantiómeros. Es decir, los enantiómeros individuales no se aislaron de forma individual.
- 45 Cuando la nomenclatura estereomérica incluye "o", por ejemplo, 1-(2S, 3S o 2R, 3R)-3-ciclobutan-2-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida, el "o" indica que se ha llevado a cabo una resolución quiral del racemato en sus enantiómeros individuales, pero que la actividad óptica real del enantiómero específico no se ha determinado.
- 50 Las síntesis independientes de estos diastereoisómeros o sus separaciones cromatográficas se puede conseguir tal como se conoce en la técnica mediante las modificaciones adecuadas de la metodología divulgada en el presente documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante la cristalográfica de rayos X de los productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar de forma que se puedan aislar los enantiómeros individuales. La separación puede realizarse por métodos bien conocidos en la técnica, tal como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de separación de los diastereómeros individuales por métodos convencionales, como la cristalización fraccionada o la cromatografía. La reacción de acoplamiento es frecuentemente la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Los derivados diasteroméricos se pueden convertir después en los enantiómeros puros mediante escisión del resto quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también se puede separar directamente por métodos cromatográficos usando fases estacionarias quirales, métodos que son bien conocidos en la técnica. Como alternativa, se puede obtener cualquier enantiómero o compuesto mediante síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida por métodos bien conocidos en la técnica.
- 55
- 60
- 65

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 derivadas de bases

5 inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc, y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo 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, sales de etilendiamina, N-etyl-morfolina, N-etylpiridina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

10 15 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, se pueden preparar sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetónico, láctico, maleico, máglico, mandélico, metansulfónico, mágico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido p-toluenosulfónico, y similares. Son especialmente preferidos los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico.

20 25 Se entenderá que, salvo que se especifique otra cosa, las referencias al compuesto de fórmula I y subconjuntos del mismo, realizaciones del mismo, así como compuestos específicos, se entiende que también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables y los estereoisómeros de los mismos.

30 35 Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de polimorfos, y está previsto que todas estas formas queden incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (hidratos) o disolventes orgánicos habituales. Dichos solvatos están abarcados por el alcance de esta invención.

Compuestos marcados

40 45 En los compuestos de la Fórmula I genérica, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar artificialmente enriquecidos 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. Se entiende que la presente invención incluye todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la Fórmula I genérica. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (¹H) y deuterio (²H). El protio es el isótopo del hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede dar como resultado determinadas ventajas terapéuticas, tal como una mayor semivida *in vivo* o una reducción en los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para caracterizar muestras biológicas. Los compuestos de Fórmula I genérica enriquecidos isotópicamente se pueden preparar sin una experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas de los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y compuestos intermedios adecuados isotópicamente enriquecidos.

Utilidades

50 55 El compuesto de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros y composiciones farmacéuticas se pueden usar para tratar o prevenir un variedad de afecciones o enfermedades mediadas por las quinasas Janus, especialmente enfermedades o afecciones que se puedan mejorar por la inhibición de una quinasa a Janus tal como JAK1, JAK2 o JAK3. Dichas afecciones y enfermedades incluyen:

(1) artritis, incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil, y artritis psoriásica; (2) asma y otras enfermedades obstrutivas de las vías respiratorias, incluyendo asma crónica, asma tardía, hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma debida al polvo, obstrucción recurrente de las vías respiratorias, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluyendo enfisema; (3) enfermedades o trastornos autoinmunitarios, incluidos los designados como trastornos autoinmunitarios de un único órgano o de un único tipo de célula, por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmunitaria, gastritis atrófica autoinmunitaria, o anemia perniciosa, encefalomielitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmunitaria, oftalmia del simpático, miastenia grave, enfermedad de Grave, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa, las consideradas que implican un trastorno autoinmunitario sistémico, por ejemplo, lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y pénfigo ampolloso, y enfermedades autoinmunitarias adicionales, que pueden estar basadas en linfocitos B (humorales) o en linfocitos T, incluido el síndrome de Cogan, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, alopecia autoinmunitaria, diabetes

de tipo I o de inicio juvenil, y tiroiditis; (4) cánceres o tumores, incluido el cáncer del tracto alimentario/gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de piel incluyendo tumor de mastocitos y carcinoma de células escamosas, cáncer de mama y mamario, cáncer de ovario, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, incluida la leucemia mielógena aguda y la leucemia mielógena crónica, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer muscular, cáncer óseo, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, melanoma incluido el melanoma oral y el melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mielomas incluidos el mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, retinopatía diabética proliferativa, y trastornos asociados con la angiogénesis, incluidos los tumores sólidos; (5) diabetes, incluyendo la diabetes de tipo I y complicaciones derivadas de la diabetes; (6) enfermedades, trastornos o afecciones oculares incluyendo enfermedades autoinmunitarias del ojo, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis incluida la uveítis asociada con la enfermedad de Behcet y la uveítis inducida por lentillas, queratitis, queratitis herpética, queratitis de conos, distrofia corneal epitelial, queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, queratoconjuntivitis seca (sequedad del ojo), flichtenula, iridociclitis, sarcoidosis, oftalmopatía endocrina, oftalmitis del simpático, conjuntivitis alérgica, y neovascularización ocular; (7) inflamaciones, alergias o afecciones intestinales, incluyendo la enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinófila, y mastocitis; (8) enfermedades neurodegenerativas incluyendo enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral, o enfermedad neurodegenerativa causada por una lesión traumática, golpe, neurotoxicidad por glutamato o hipoxia; lesión por isquemia/reperfusión en apoplejía, isquemia miocárdica, isquemia renal, ataque cardiaco, hipertrofia cardiaca, ateroesclerosis y arterioesclerosis, hipoxia de órgano y agregación plaquetaria; (9) enfermedades, afecciones o trastornos cutáneos, incluyendo dermatitis atópica, eczema, psoriasis, escleroderma, prurito y otras afecciones pruríticas; (10) reacciones alérgicas que incluyen anafilaxia, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, urticaria alérgica, angioedema, asma alérgica, o reacción alérgica a picaduras de insectos, alimentos, fármacos o polen; (11) rechazo de trasplante, incluyendo rechazo de trasplante de los islotes del páncreas, rechazo de trasplante de médula ósea, enfermedad de injerto frente a hospedador, rechazo de trasplante de órganos y células tales como la médula ósea, cartílago, córnea, corazón, disco intervertebral, islotes, riñón, miembros, hígado, pulmón, músculo, mioblastos, nervios, páncreas, piel, intestino delgado, o tráquea, y xenotrasplantes.

30 Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por JAK. En una realización dichas enfermedades incluyen asma y artritis reumatoide.

35 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por JAK.

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mejorado por la inhibición selectiva de una quinasa Janus JAK1 con respecto a JAK2.

40 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo y un segundo principio activo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mejorado por la inhibición selectiva de una quinasa Janus JAK1 con respecto a JAK2.

45 Intervalos de dosis

La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula I, por supuesto, variará con la naturaleza y la gravedad de la afección que se va a tratar y con el compuesto de fórmula I concreto y su ruta de administración. También variará de acuerdo con varios factores que incluyen la edad, peso, el estado de salud general, el 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 es 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, en algunos casos, puede ser necesario usar dosis no comprendidas en dichos límites.

55 La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma farmacéutica unitaria variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación prevista para su administración por vía oral a seres humanos puede contener de 0,05 mg a 5 g de principio activo, combinado con una cantidad adecuada y conveniente de material portador, que puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 99,95 por ciento de la composición total. Las formas farmacéuticas unitarias generalmente contendrán de aproximadamente 0,1 mg a 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

65 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 prostanoïdes, los compuestos de fórmula I se pueden administrar por vía oral, mediante un pulverizador de inhalación, por vía tópica, parenteral o rectal en formas farmacéuticas unitarias que contienen vehículos, adyuvantes y vehículos no tóxicos convencionales. El término parenteral, tal como se usa en el presente documento, incluye inyecciones subcutánea, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión. Además del tratamiento de animales de sangre caliente 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 el principio activo pueden estar en forma adecuada para su 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 elíxires. 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 entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones sabrosas y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen el principio activo en una premezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; 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 estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta forma una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material con tiempo de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden revestir mediante la técnica descrita en las patentes de Estados Unidos 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos osmóticos terapéuticos para una liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda, en donde los principios activos están mezclados con disolventes solubles en agua tales como propilenglicol, diferentes PEG y etanol, o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el principio activo en premezcla con excipientes adecuados para fabricar suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátilo de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquíleno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxacetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno. Las suspensiones acuosas pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartame.

Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de araquí, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Para proporcionar una preparación oral sabrosa, se pueden añadir agentes edulcorantes como los que se han definido anteriormente, así como agentes aromatizantes. Estas composiciones pueden preservarse 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 en premezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de araquí, por ejemplo, parafina líquida o las mezclas de esta. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de semillas de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o

sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un agente conservante, y agentes saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una solución oleaginosa o acuosa inyectable estéril. 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 5 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-butano diol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están en el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se usan convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este 10 fin, puede usarse cualquier aceite suave no volátil incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los aceites grasos tales como ácido oleico, son de utilidad en la preparación de sustancias inyectables.

Las formas farmacéuticas para su administración mediante inhalación se pueden preparar convenientemente en 15 forma de aerosoles o polvo seco. Para composiciones adecuadas y/o adecuadas para su administración por inhalación, se prefiere que el principio activo esté en una forma de reducido tamaño de partícula y, más preferentemente, la forma de reducido tamaño de partícula se obtiene o se puede obtener mediante micronización.

En una realización, la preparación medicinal está adaptada para su uso con un inhalador de dosis medida presurizado (pMDI) que libera una dosis medida de la medicina en cada pulsación. La formulación para pMDI puede 20 estar en la forma de soluciones o suspensiones en propulsores de hidrocarburos halogenados. El tipo de propulsor a usar en los pMDIs se ha cambiado a los hidrofluoroalcanos (HFA), también denominados hidrofluorocarbonos (HFC). En particular, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) se utilizan en varios 25 productos farmacéuticos de inhalación actualmente comercializados. La composición puede incluir otros excipientes farmacéuticamente aceptables para uso en inhalación tales como etanol, ácido oleico, polivinilpirrolidona y similares.

Los pMDI presurizados tienen, de forma típica, dos componentes. En primer lugar, existe un componente del bote en 25 el que las partículas farmacológicas se almacenan bajo presión en forma de suspensión o solución. En segundo lugar, existe un componente de receptáculo usado para mantener y accionar el bote. Normalmente, un bote contendrá múltiples dosis de la formulación, aunque es posible tener también botes de dosis única. El componente 30 de bote incluye, de forma típica, una válvula de salida desde la que se puede descargar el contenido del bote. La medicación en aerosol se dispensa desde el pMDI aplicando una fuerza sobre el componente de bote para empujarlo hacia el componente de receptáculo, abriendo de esta forma la válvula de salida y haciendo que las partículas de medicación se transporten desde la válvula de salida a través del componente de receptáculo y se descarguen 35 desde una salida del receptáculo. Tras su descarga desde el bote, las partículas de medicación se "atomizan", formando un aerosol. Se pretende que el paciente coordine la descarga de la medicación aerosolizada con su inhalación, de forma que las partículas de medicación queden arrastradas en el flujo de aspiración del paciente y se transporten hasta los pulmones. Normalmente, los pMDI utilizan propulsores para presurizar el 40 contenido del bote y para impulsar las partículas de medicamento hacia el exterior de la salida del componente de receptáculo. En los pMDI, la formulación se proporciona en forma de un líquido o suspensión, y se encuentra en el interior del recipiente junto con el propulsor. El propulsor puede adoptar varias formas. Por ejemplo, el propulsor puede comprender un gas comprimido o un gas licuado.

En otra realización, la preparación medicinal está adaptada para su uso con un inhalador de polvo seco (DPI). La 45 composición para inhalación adecuada para su uso en los DPI comprende, de forma típica, partículas del ingrediente activo y partículas de un vehículo farmacéuticamente aceptable. El tamaño de partícula del principio activo puede estar comprendido de aproximadamente 0,1 µm a aproximadamente 10 µm; sin embargo, para una administración eficaz al pulmón distal, al menos un 95 por ciento de las partículas de principio activo tienen 5 µm o menor. Cada principio activo puede estar presente en una concentración de 0,01 - 99%. De forma típica, sin embargo, cada principio activo está presente en una concentración de aproximadamente 0,05 al 50%, de forma más típica de 50 aproximadamente 0,2 - 20% del peso total de la composición.

Como se ha mencionado anteriormente, además de los principios activos, el polvo inhalable incluye preferentemente 55 un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede estar compuesto de cualquier material o combinación de materiales farmacológicamente inertes que sean aceptables para inhalación. Ventajosamente, las partículas portadoras están compuestas por uno o más azúcares cristalinos; las partículas portadoras pueden estar compuestas de uno o más alcoholos azucarados o polioles. Preferentemente, las partículas portadoras son 60 partículas de dextrosa o lactosa, especialmente lactosa. En realizaciones de la presente invención que utilizan inhaladores de polvo seco convencionales, tales como los Handihaler, Rotohaler, Diskhaler, Twisthaler y Turbohaler, el tamaño de partícula de las partículas portadoras puede estar comprendida de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros. En algunas de estas realizaciones, el tamaño de partícula de las partículas portadoras puede estar comprendida de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 120 micrómetros. En 65 algunas otras realizaciones, el tamaño de al menos un 90% en peso de las partículas portadoras es menor de 1000 micrómetros y preferentemente está comprendido entre 60 micrómetros y 1000 micrómetros. El tamaño relativamente grande de estas partículas portadoras proporciona buenas características de flujo y de arrastre. Cuando está presente, la cantidad de partículas portadoras será por lo general de hasta el 95%, por ejemplo, hasta el 90%, ventajosamente hasta el 80% y preferentemente de hasta el 50% en peso basado en el peso total del polvo.

La cantidad de cualquier material excipiente fino, si se encuentra presente, puede ser hasta el 50% y ventajosamente de hasta el 30%, especialmente hasta el 20%, en peso, basado 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 metálicas de ácido esteárico tales como estearato de magnesio o de calcio.

5 Los compuestos de Fórmula I también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero que sea líquido a temperatura rectal y por tanto se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

10 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 deberá incluir enjuagues y colutorios). Las formulaciones tópicas generalmente comprenderán un vehículo farmacéutico, codisolvente, emulsionante, potenciador de la penetración, sistema conservante, y emoliente.

15 Combinaciones con otros fármacos

Para el tratamiento y la prevención de enfermedades mediadas por JAK, el compuesto de fórmula I se puede administrar simultáneamente con otros agentes terapéuticos. Así, en otro aspecto, la presente invención proporciona 20 composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades mediadas por JAK que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, EPOC, asma y rinitis alérgica, un compuesto de fórmula I se puede combinar 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 25 piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); (3) inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib); (4) otros agentes para el tratamiento de la artritis reumatoide que incluyen metotrexato a 30 baja dosis, lefunomida, ciclesonida, hidroxicloroquina, d-penicilamina, aurafina u oro parenteral u oral; (5) inhibidor de la síntesis de leucotrieno, un inhibidor de la 5-lipoxygenasa (5-LO) o un antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxygenasa (FLAP) tal como zileutón; (6) antagonista del receptor LTD4, tales como zafirlukast, montelukast y pranlukast; (7) inhibidor de PDE4 tal como roflumilast; (8) antagonistas del receptor antihistamínico H1 tales como 35 cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina, y clorfeniramina; (9) agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas del adrenoceptor α 1 y α 2, tales como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xiometazolina, y clorhidrato de etilnorepinefrina; (10) agentes anticolinérgicos tales 40 como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, bromuro de aclindinio, glicopirrolato, pirenzepina y telenzepina; (11) agonistas del β -adrenoceptor tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, y pirbuterol, o metixantininas, incluyendo teofilina y aminofilina, cromoglicato de sodio; (12) mimético del factor de crecimiento de tipo insulina I (IGF-1); (13) glucocorticoides inhalados con efectos secundarios sistémicos reducidos, tales como prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetonida, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona.

45 MÉTODOS DE SÍNTESIS

ESQUEMAS Y EJEMPLOS

50 Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen los siguientes significados tabulados. Las abreviaturas no tabuladas a continuación tienen los significados habitualmente utilizados, salvo que se indique otra cosa de forma específica.

ACN	acetonitrilo
MeCN	acetonitrilo
BAST	trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre
SFC quiral	cromatografía de fluidos supercríticos quiral
CO ₂	dióxido de carbono
Cs ₂ CO 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-aza-1 <i>H</i> -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
EMBR	espectrometría de masas de baja resolución
Mel	yodometano
Me-THF	2-metiltetrahidrofurano
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MP-(OAc) ₃ BH	triacetoxiborohidruro en soporte sólido (macroporoso)
MPLC	cromatografía de líquidos de media presión
NaH	hidruro sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NaBH ₄	borohidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOMe	metóxido de sodio
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	difenilfosfina paladio (II) unido a sílice
TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
TBS-Cl	cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo
t-BuOH	<i>terc</i> -butanol
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
Me ₄ - ¹ Bu-X-Phos	di- <i>terc</i> -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-propilamonio (VII)
HCOOH	ácido fórmico
K'OBu	<i>terc</i> -butóxido de potasio
Na ₂ S ₂ O ₅	metabisulfito sódico
RMN	resonancia magnética nuclear
TLC	cromatografía en capa fina
(EtO) ₂ P(O)CH ₂ CN	(cianometil)fosfonato de dietilo
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
TsOH	ácido p-toluenosulfónico
KCN	cianuro de potasio
Si-DMT	Dimercaptotriazina soportada sobre gel de sílice
TMS	trimetilsilano
CF ₃ TMS	(trifluorometil)trimetilsilano

Abreviaturas de grupos alquilo

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

5 MÉTODOS DE SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas generales usando materiales adecuados, y se ilustran adicionalmente por los ejemplos específicos posteriores. La numeración de los sustituyentes tal como se muestra en los esquemas no se correlaciona necesariamente con la utilizada en las reivindicaciones y a menudo, por claridad, un único sustituyente se muestra unido al compuesto donde se permiten múltiples sustituyentes según las definiciones de la presente invención anteriormente en el presente documento.

Los expertos en la técnica entenderán rápidamente que se pueden usar variaciones condiciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos. La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes Ejemplos, en los que, a menos que se indique otra cosa:

Todas las reacciones se agitaron (mecánicamente, barrita agitadora/placa agitadora, o por batido) y se llevaron a cabo en una atmósfera inerte de nitrógeno o argón salvo que se indique lo contrario de forma específica.

Todas las temperaturas son grados Celsius (°C) a meno que se indique otra cosa.

La temperatura ambiente es 15-25 °C.

La mayoría de los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativa en fase invertida, MPLC sobre gel de sílice, recristalización y/o sacudida (suspensión en un disolvente seguido de filtración del sólido).

El curso de las reacciones fue seguido mediante cromatografía en capa fina (TLC), y/o CLEM y/o RMN y los

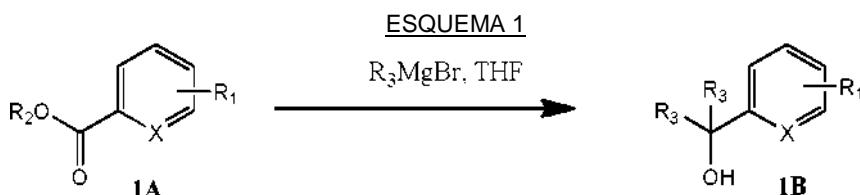
tiempos de reacción se proporcionan solo como ilustración.

Todos los productos finales se analizaron mediante RMN y CLEM.

Los compuestos intermedios se analizaron por RMN y/o TLC y/o CLEM.

5 **Método 1**

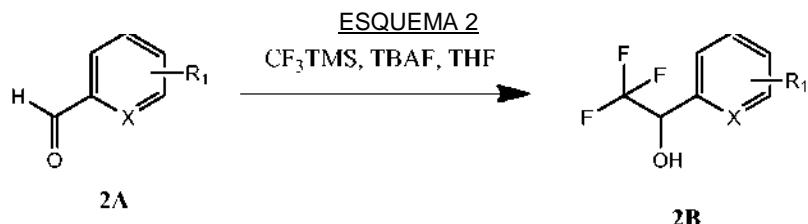
Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 1. Los reactivos de Grignard de alquilo se hacen reaccionar con carboxilatos de (hetero)arilo **1A** adecuadamente sustituidos a una temperatura de, o apropiadamente de, 0 °C en un disolvente apropiado, tal como THF, para dar como resultado los compuestos intermedios **1B** usados en la síntesis de los ejemplos de la presente invención.



15

Método 2

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 2. Un equivalente del anión trifluorometilo, tal como CF₃TMS, se hace reaccionar con TBAF y un (hetero)arilaldehído **2A** adecuadamente sustituido en un disolvente apropiado, tal como THF, para producir los compuestos intermedios **2B** usados en la síntesis de los ejemplos de la presente invención.

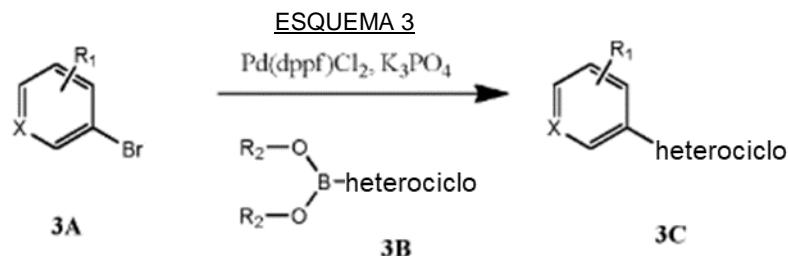


25

Método 3

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 3. Los ésteres de heteroarilboronato o ácidos borónicos **3B** se acoplan de forma cruzada a bromuros de (hetero)arilo **3A** adecuadamente sustituidos usando un complejo de paladio adecuado, tal como Pd(dppf)Cl₂, y una base apropiada, tal como K₃PO₄, en un disolvente o mezcla de disolventes compatible, tal como dioxano:agua 10:1 v:v, a una temperatura de, o de aproximadamente 90 °C, para producir los compuestos intermedios **3C** de la síntesis de ejemplos de la presente invención.

35



Método 4

40 Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 4. Los bromuros de bencilo **4A** adecuadamente sustituidos se pueden hacer reaccionar con azaheterociclos usando una base adecuada, tal como acetato potásico, o se pueden hacer reaccionar con azida sódica seguido de acetilenos opcionalmente sustituidos, y reactivos convencionales de "química de clic" para proporcionar los compuestos intermedios **4B** en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

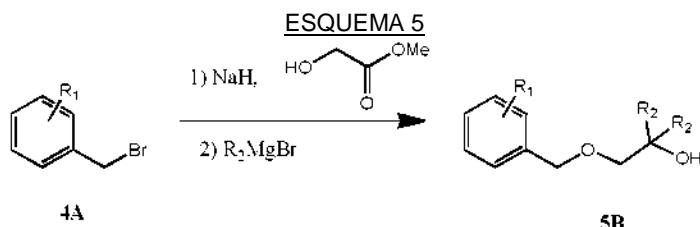
45

ESQUEMA 4



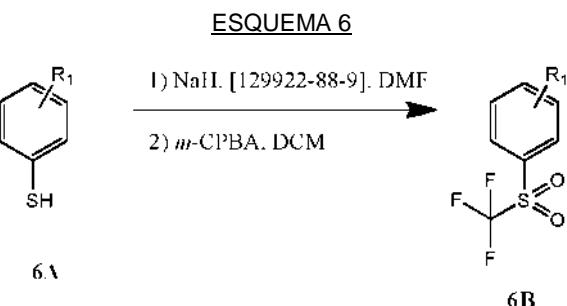
5 Método 5

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 5. Los bromuros de bencilo **4A** adecuadamente sustituidos se pueden hacer reaccionar con hidroxiacetato de metilo en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico, y después hacerse reaccionar con reactivos de Grignard de alquilo para proporcionar los compuestos intermedios **5B** usados en la síntesis de ejemplos de la presente invención.



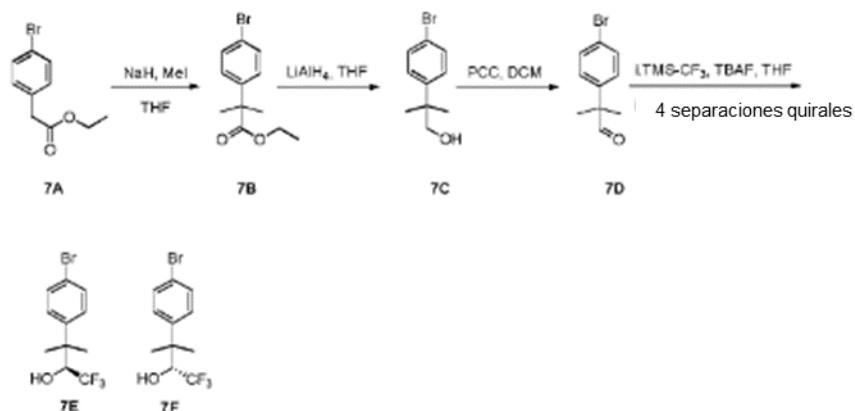
15

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 6. Tiofenoles **6A** adecuadamente 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 temperatura ambiente en un disolvente adecuado, tal como DMF. El compuesto intermedio resultante se oxida a la correspondiente sulfona **6B** con un oxidante adecuado, tal como m-CPBA, para dar como resultado un compuesto intermedio usado en la síntesis de ejemplos de la presente invención.



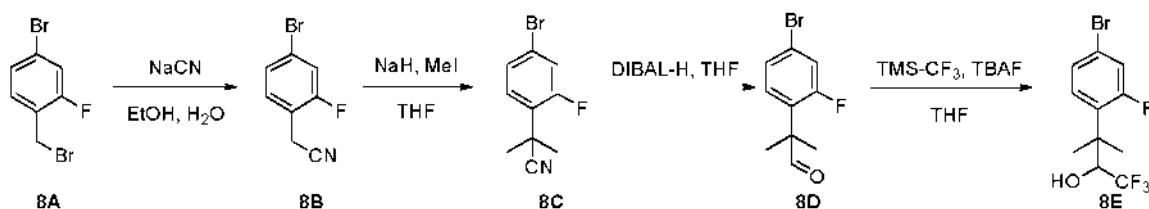
Método 7

30 Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el
Esquema 7. Ésteres fenilacéticos **7A** adecuadamente sustituidos se hacen reaccionar con una base adecuada, tal
como hidruro sódico, y un agente metilante, tal como yoduro de metilo a una temperatura apropiada, en un
disolvente adecuado, tal como THF para proporcionar **7B**. El compuesto intermedio resultante se reduce a alcohol
35 **7C** con un agente reductor adecuado, tal como LiAlH₄, que posteriormente se oxidó al aldehído **7D** con un oxidante
tal como PCC. El tratamiento de **7D** con el anión CF₃ seguido de resolución de los enantiómeros usando
cromatografía quiral en fase estacionaria dio como resultado los compuestos intermedios **7E** y **7F** usados en la
síntesis de ejemplos de la presente invención.

ESQUEMA 75 **Método 8**

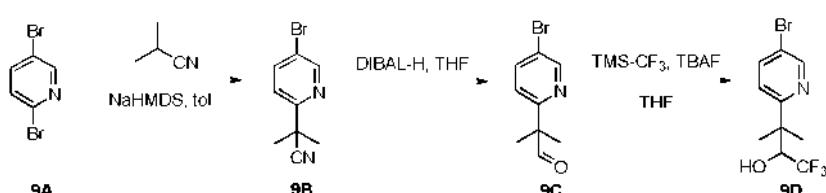
Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 8. Bromuros de bencilo **8A** adecuadamente sustituidos se hacen reaccionar con cianuro sódico en un disolvente apropiado, tal como etanol acuoso para proporcionar **8B**. El compuesto intermedio resultante se hace reaccionar con una base adecuada, tal como hidruro sódico, y un agente metilante, tal como yoduro de metilo a una temperatura apropiada en un disolvente, tal como THF para proporcionar **8C** que posteriormente se reduce al aldehído **8D** con un agente reductor adecuado, tal como DIBAL-H, en un disolvente adecuado tal como THF. El tratamiento de **8D** con el anión CF₃ proporciona el compuesto intermedio **8E** usado en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

15

ESQUEMA 820 **Método 9**

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 9. 2-Cianopropano se hace reaccionar con una base adecuada, tal como NaHMDS, en un disolvente apropiado, tal como tolueno, y se hace reaccionar con 2,5-bromopiridina **9A** para proporcionar **9B** que posteriormente se reduce al aldehído **9C** con un agente reductor adecuado, tal como DIBAL-H, en un disolvente adecuado tal como THF. El tratamiento de **9C** con el anión CF₃ proporciona el compuesto intermedio **9D** usado en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

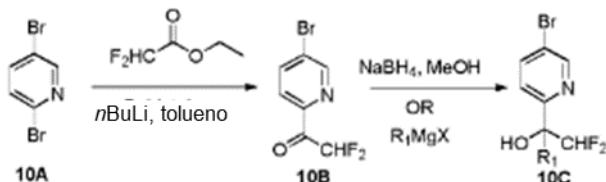
30

ESQUEMA 9**Método 10**

35 Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 10. Difluoroacetato se hace reaccionar con una base adecuada, tal como n-BuLi, en un disolvente

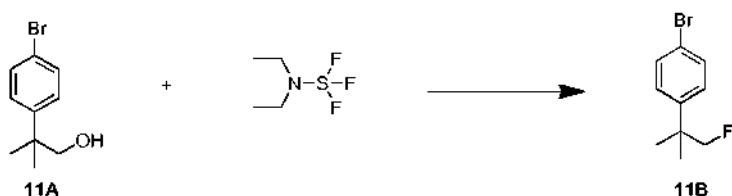
apropiado, tal como tolueno, y se hace reaccionar con 2,5- dibromopiridina **10A** para proporcionar **10B**. La cetona **10B** se reduce posteriormente al alcohol **10C** (R_1 es hidrógeno) con un agente reductor adecuado, tal como NaBH_4 , en un disolvente adecuado tal como metanol. Como alternativa, la cetona **10B** se hace reaccionar con un reactivo de Grignard para proporcionar el alcohol **10C** (R_1 es alquilo) usado en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

5

ESQUEMA 1010 **Método 11**

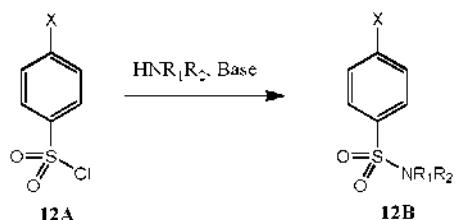
Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 11. El alcohol **11A** se hace reaccionar con una fuente de fluoruro nucleófilo tal como DAST para proporcionar **11B** usado en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

15

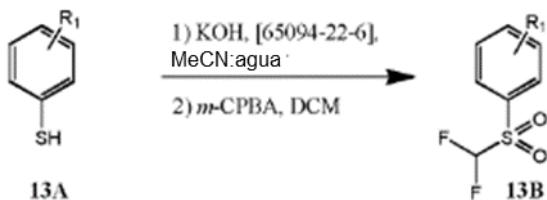
ESQUEMA 1120 **Método 12**

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 12. Cloruro de bencenosulfonilo halosustituido **12A** se hace reaccionar con aminas en presencia de una base tal como TEA para proporcionar sulfonamidas **12B** usadas en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

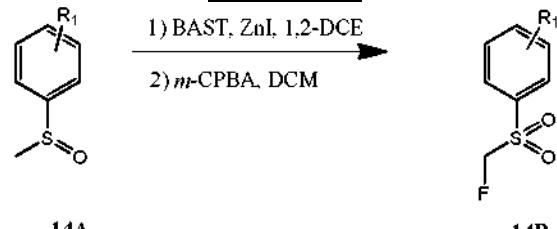
25

ESQUEMA 1230 **Método 13**

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 13. Tiofenoles **13A** adecuadamente sustituidos se hacen reaccionar con una base adecuada, tal como hidróxido potásico, y un agente difluorometilante, tal como [bromo(difluorometil)]fosfonato de dietilo, en un disolvente o mezcla de disolventes adecuado, tal como $\text{MeCN:agua } 1:1 \text{ v:v}$. El compuesto intermedio resultante se oxida a la correspondiente sulfona **13B** con un oxidante adecuado, tal como m-CPBA, para dar como resultado un compuesto intermedio usado en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

ESQUEMA 135 **Método 14**

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 14. Arilsulfóxidos **14A** adecuadamente sustituidos se hacen reaccionar con un ácido de Lewis, tal como yoduro de cinc, y una fuente de flúor nucleófilo, tal como BAST, en un disolvente, tal como 1,2-DCE, a una temperatura de, o aproximadamente, 40 °C. El compuesto intermedio resultante se oxida a la correspondiente sulfona **14B** con un oxidante adecuado, tal como *m*-CPBA, para dar como resultado un compuesto intermedio usado en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

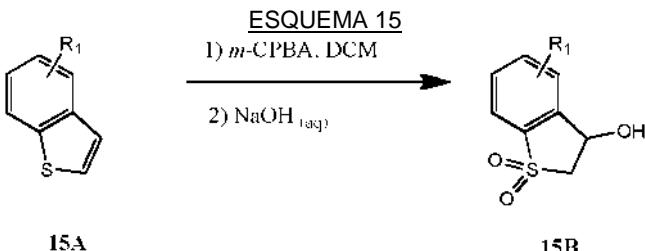
ESQUEMA 14

15

Método 15

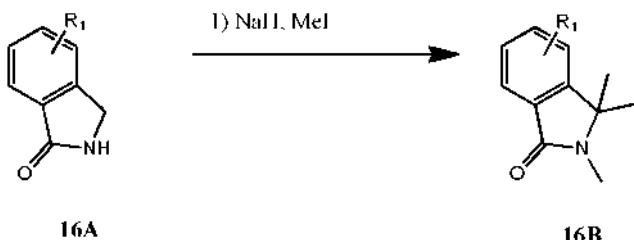
Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 15. Benzotiofenos **15A** adecuadamente sustituidos se oxidan a las correspondientes sulfonas con un oxidante adecuado, tal como *m*-CPBA, y a continuación se hidroxilan con agitación en una solución acuosa de hidróxido de sodio a una temperatura de, o aproximadamente 100 °C para proporcionar los compuestos intermedios **15B** en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

25

**Método 16**

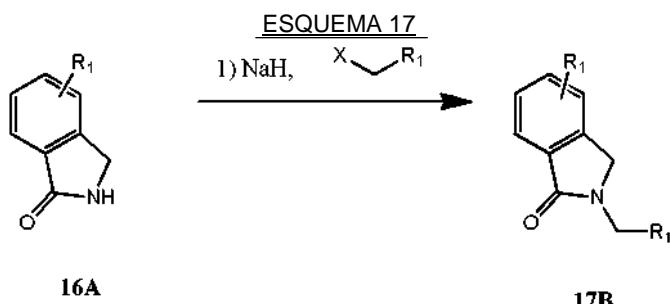
30 Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 16. 2,3-Dihidro-1*H*-isoindolonas **16A** adecuadamente sustituidas se pueden polimetilar usando una base adecuada, tal como hidruro sódico, y yoduro de metilo para proporcionar los compuestos intermedios **16B** usados en la síntesis de los ejemplos de la presente invención.

35

ESQUEMA 16Método 17

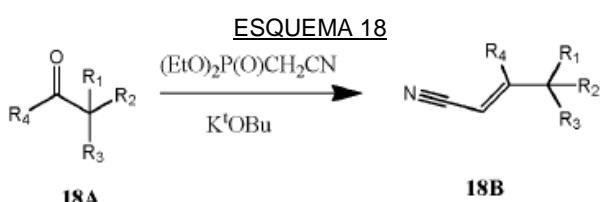
5 Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 17. 2,3-Dihidro-1*H*-isoindolonas **16A** adecuadamente sustituidos se pueden monoalquilar usando una base adecuada, tal como hidruro sódico, y agentes alquilantes opcionalmente sustituidos para proporcionar los compuestos intermedios **17B** en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

10

Método 18

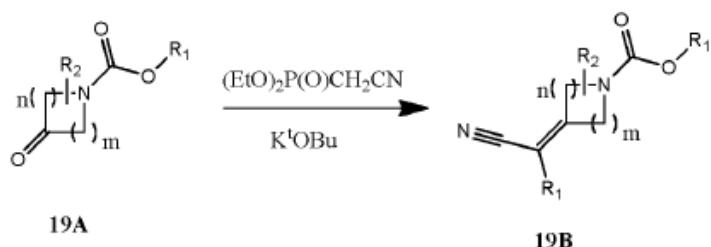
15 Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 18. Alquilaldehídos/cetonas **18A** adecuadamente sustituidos se condensan con (cianometil)fosfonato de dietilo en presencia de una base adecuada, tal como *tert*-butóxido de potasio para producir acrilonitrilos **18B** sustituidos usados como compuestos intermedios en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

20

Método 19

25 Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 19. Cetonas heterocíclicas **19A** protegidas con carbamato opcionalmente sustituido se condensan con (cianometil)fosfonato de dietilo en presencia de una base adecuada, tal como *tert*-butóxido de potasio, para producir acrilonitrilos **19B** opcionalmente sustituidos usados como compuestos intermedios en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

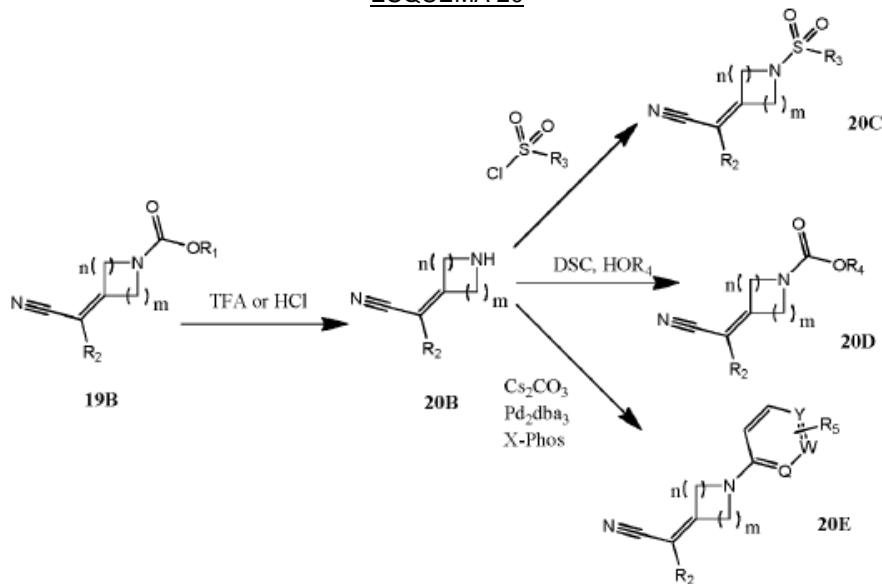
30

ESQUEMA 19

Método 20

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 20. Acrilonitrilos **19B** opcionalmente sustituidos protegidos con carbamato se desprotegen en presencia de un ácido adecuado, tal como TFA o HCl, para formar los compuestos intermedios de amino **20B** que se derivatizan adicionalmente para formar sulfonamida **20C**, ureto **20D**, y compuestos intermedios N-arilados **20E**. Los derivados de sulfonamida **20C** se forman haciendo reaccionar acrilonitrilos opcionalmente sustituidos desprotegidos con cloruros de sulfoilo opcionalmente sustituidos en un disolvente adecuado, tal como DCM, usando una base apropiada, tal como DIPEA. Los derivados de urea **20D** se forman haciendo reaccionar acrilonitrilos opcionalmente sustituidos desprotegidos con un equivalente de carbonilo doblemente activado, tal como DSC, y alcoholes opcionalmente sustituidos en presencia de una base adecuada, tal como TEA. Los derivados N-arilados **20E** se forman haciendo reaccionar acrilonitrilos opcionalmente sustituidos desprotegidos con haluros de arilo opcionalmente sustituidos usando un sistema de ligando de paladio adecuado, tal como $Pd_2(dba)_3$ y X-Phos, una base apropiada, tal como Cs_2CO_3 , en un disolvente, tal como *t*-BuOH, a una temperatura de, o apropiadamente de, 90 °C.

ESQUEMA 20



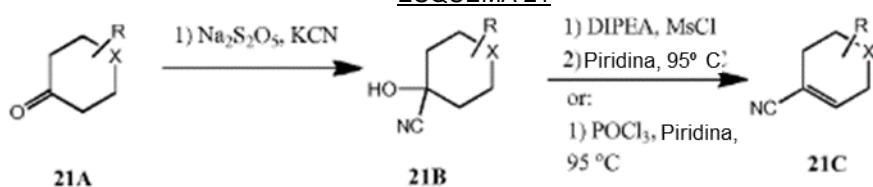
20

Método 21

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 21. Las cianohiadinas **21B** de cetonas (hetero)cíclicas **21A** adecuadamente sustituidas se preparan usando una solución acuosa de metabisulfito sódico, seguido de la adición de una fuente de cianuro adecuada, tal como cianuro potásico. La activación del grupo hidroxilo con un agente adecuado, tal como cloruro de mesilo o $POCl_3$, seguido de eliminación en las condiciones adecuadas, tales como piridinina a temperatura de refluxo, produce los acrilonitrilos **21C** sustituidos usados como compuestos intermedios en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

30

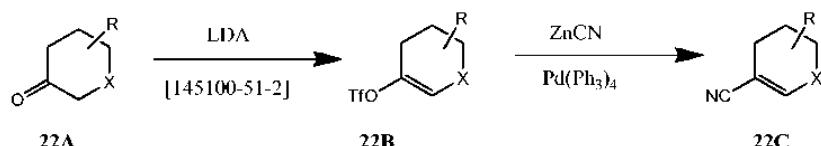
ESQUEMA 21

**Método 22**

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 22. Las cetonas (hetero)cíclicas **22A** adecuadamente sustituidas se enolizan con una base apropiada, tal

como LDA, y se hacen reaccionar con un agente triflante adecuado, tal como N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida. El triflato de vinilo **22B** resultante se hace reaccionar con un complejo de paladio adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), y una fuente de cianuro adecuada, tal como cianuro de cinc, para dar como resultado acrilonitrilos **22C** sustituidos usados como compuestos intermedios en la síntesis de los ejemplos de la presente invención.

5

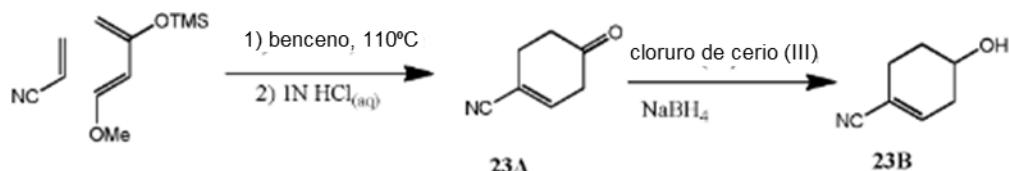
ESQUEMA 22

10

Método 23

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 23. Se hace que el acrilonitrilo experimente una ciclación de Diels-Alder con un butadieno adecuadamente sustituido usando condiciones convencionales, tales como benceno a temperatura de refluo. El producto de cicloaddición se desprotege con una solución acuosa ácida, tal como HCl 1 N, para proporcionar la ciclohexenona **23A** sustituida, que se hace reaccionar a continuación con un reductor adecuado, tal como cloruro de cerio(III) y borohidruro sódico, para dar como resultado los compuestos intermedios **23B** usados en la síntesis de los ejemplos de la presente invención.

15

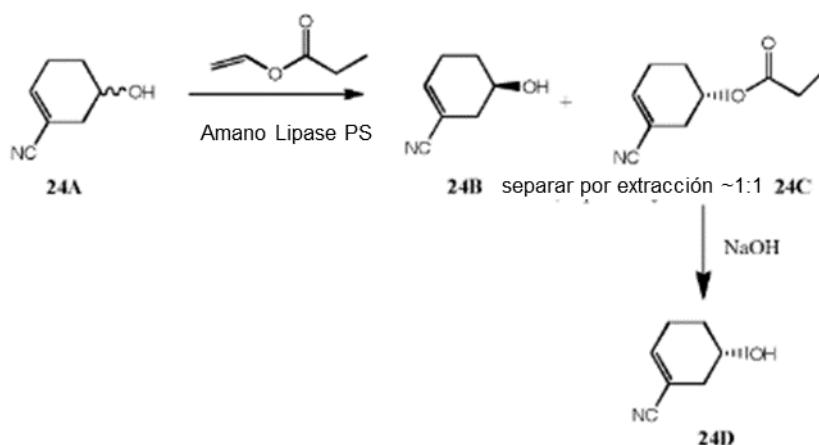
ESQUEMA 23Método 24

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 24. El alcohol racémico **24A** se resuelve a una mezcla enantioméricamente enriquecida (*R* o *S*) **24B** y **24D**. La esterificación del alcohol **24A** con un éster adecuado tal como vinilpropionato en presencia de un enzima adecuada tal como Amano Lipase PS produce una mezcla enantioméricamente enriquecida de **24B** y el éster **24C** que se separa. La saponificación de **24C** usando una base apropiada tal como NaOH dio como resultado los compuestos intermedios **24D** usados en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

25

ESQUEMA 24

30

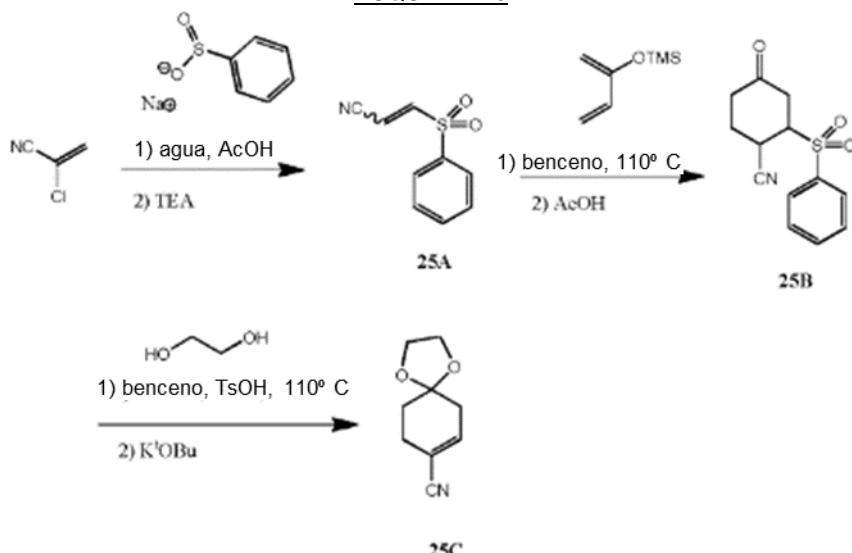


Método 25

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 25. 2-Cloroprop- 2-enonitrilo se hace reaccionar con sal sódica del ácido bencenosulfínico en una solución acuosa de ácido acético. La olefina resultante se regenera eliminando el cloro sustituyente con una base apropiada, tal como TEA. Se hace que el acrilonitrilo **25A** experimente una ciclación de Diels-Alder con un butadieno adecuadamente sustituido usando condiciones convencionales, tal como benceno a temperatura de refluxo, para producir una ciclohexanona **25B** sustituida con cianobenzosulfona. Esta ciclohexanona **25B** sustituida se protege con etilenglicol en condiciones ácidas, tal como TsOH, en un disolvente apropiado, tal como benceno, a temperatura elevadas, por ejemplo a una temperatura de, o aproximadamente, de 110 °C. El acrilonitrilo **25C** sustituido con acetal se obtiene tras la eliminación de la benzosulfona con una base apropiada, tal como *terc*-butóxido de potasio. Esta secuencia síntesis da como resultado los compuestos intermedios **25C** usados en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

15

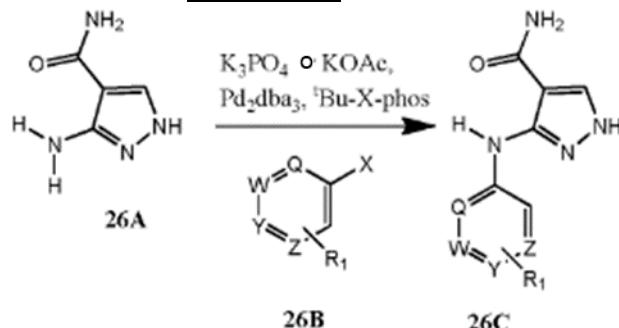
ESQUEMA 25

**Método 26**

20 Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 26. 3-Aminopirazol carboxamida **26A** se acopla en cruzado con haluros de (hetero)arilo **26B** usando un sistema de ligando de paladio catalítico, tal como Pd₂(dba)₃, y Me₄-^tBu-X-Phos, con una base adecuada, tal como K₃PO₄ o KOAc, en un disolvente apropiado, tal como 2-propanol, para producir los compuestos intermedios de pirazol **26C**.

25

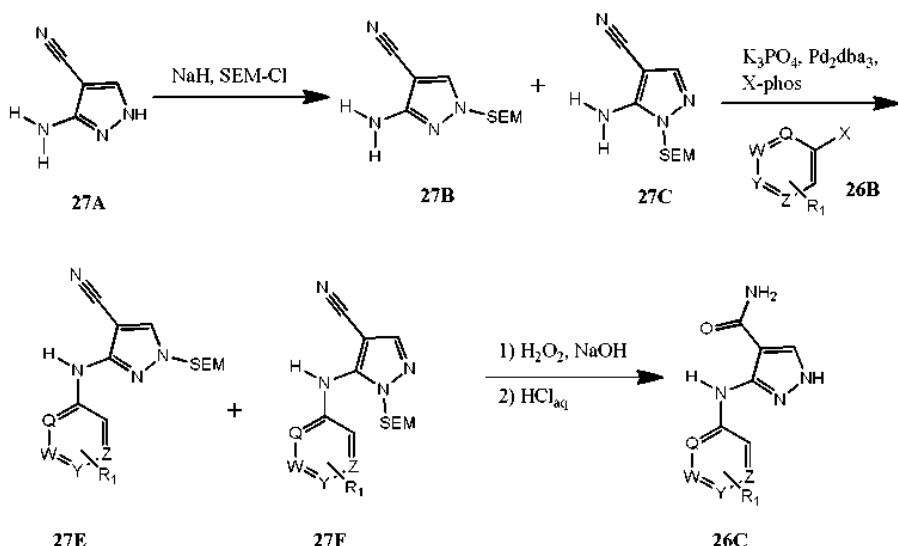
ESQUEMA 26

**Método 27**

30 Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 27. 3-Amino-1H-pirazol-4-carbonitrilo **27A** se hace reaccionar con una base adecuada, tal como hidruro sódico, y SEM-Cl para producir una mezcla de 3-amino pirazoles **27B** y **27C**, que se arilan con compuesto (hetero)aromático adecuadamente sustituido **26B** usando un sistema de ligando de paladio catalítico adecuado, tal

como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y X-Phos, una base apropiada, tal como K_3PO_4 , en un disolvente adecuado, tal como dioxano. Los compuestos intermedios de nitrilo **27E** y **27F** se oxidan a las correspondientes amidas usando un oxidante adecuado, tal como peróxido de hidrógeno mezclado con hidróxido sódico, y el grupo SEM se elimina a continuación mediante hidrólisis ácida para producir pirazol **26C**, un compuesto intermedio en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

5

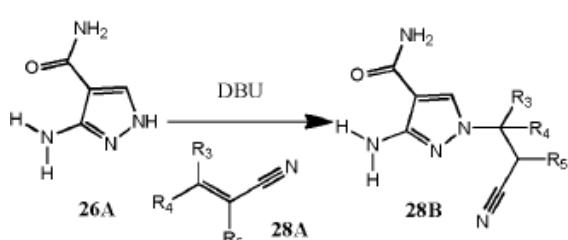
ESQUEMA 27

10

Método 28

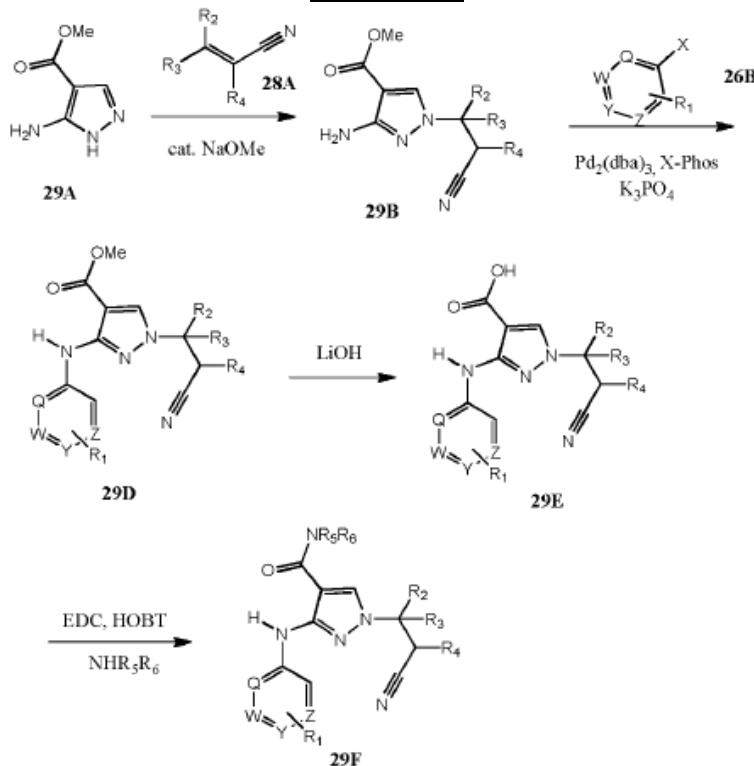
Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 28. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH, o *tert*-BuOH, 3-amino pirazol carboxamida **26A** se añade de forma conjugada a acrilonitrilos optionalmente sustituidos, que incluyen, pero sin limitación, los ilustrados en los Esquemas números 18-25 para producir pirazol carboxamida alquilada **28B**, un compuesto intermedio en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

20

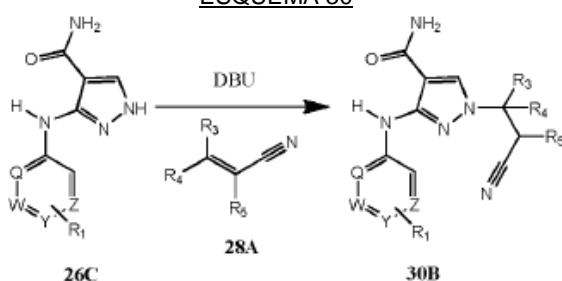
ESQUEMA 28Método 29

25 Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 29. El 5-amino-1-H-pirazol-4-carboxilato de metilo **29A** se añade de forma conjugada a acrilonitrilos **28A** sustituidos que incluyen, pero sin limitación, los ilustrados en los Esquemas números 18-25 en presencia de una base adecuada, tal como metóxido sódico catalítico. Los compuestos intermedios **29B** resultantes se acoplan en cruzado a haluros de (hetero)arilo **26B** usando un sistema de ligando de paladio catalítico adecuado, tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y X-Phos, y una base apropiada, tal como K_3PO_4 . La saponificación de **29D** usando una solución acuosa de hidróxido, tal como LiOH, seguido de formación de la amida usando condiciones convencionales, tal como EDC, HOBT, y aminas primarias y secundarias optionalmente sustituidas proporciona los ejemplos **29F** de la presente invención.

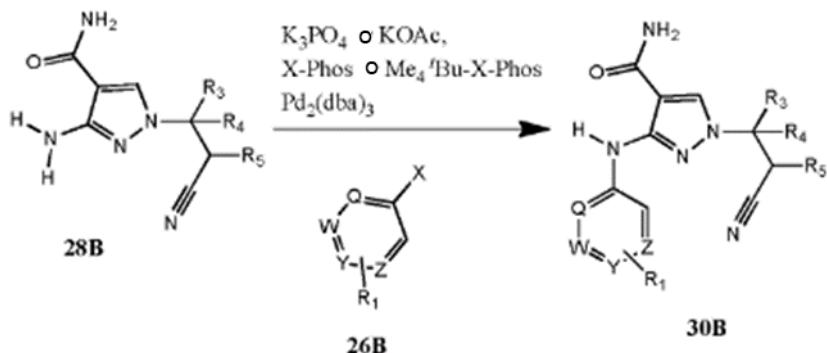
30

ESQUEMA 29**Método 30**

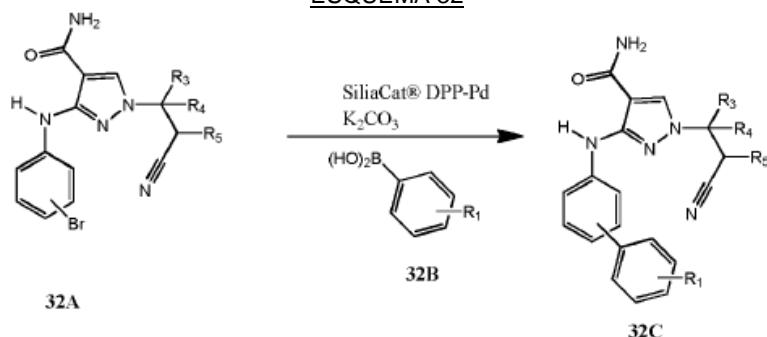
Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 30. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH, o *terc*-BuOH, Pirazolcarboxamidas N-(hetero)ariladas **26C** se añaden de forma conjugada a acrilonitrilos **28A** opcionalmente sustituidos, que incluyen, pero sin limitación, los ilustrados en los Esquemas números 18-25 para producir los ejemplos **30B** de la presente invención.

ESQUEMA 30**Método 31**

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 31. Las 3-amino pirazol carboxamidas alquiladas **28B** se acoplan en cruzado a haluros de (heteroarilo) **26B** usando un sistema de ligando de paladio catalítico adecuado, tal como Pd₂(dba)₃ y X-Phos o Me₄^tBu-X-Phos, y una base adecuada, tal como K₃PO₄ o KOAc, en un disolvente, tal como dioxano, para producir ejemplos 30B de la presente invención.

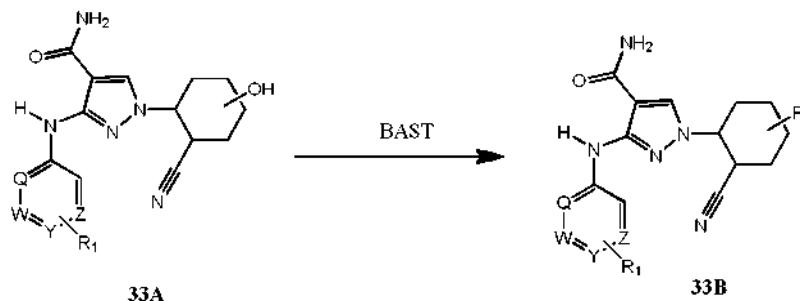
ESQUEMA 315 **Método 32**

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 32. Usando un sistema de paladio en soporte sólido, tal como SiliaCat® DPP-Pd y una base adecuada, tal como, K_2CO_3 , los ácidos borónicos **32B** opcionalmente sustituidos se acoplan en cruzado a pirazoles sustituidos con bromofenilo **32A** para producir los ejemplos **32C** de la presente invención.

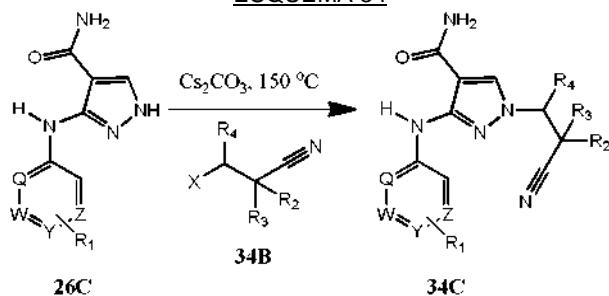
ESQUEMA 3215 **Método 33**

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 33. Las aminopirazols sustituidas con hidroxilo **33A** se pueden clorar usando una fuente de flúor nucleófilo, tal como BAST, para dar como resultado los ejemplos **33B** de la presente invención.

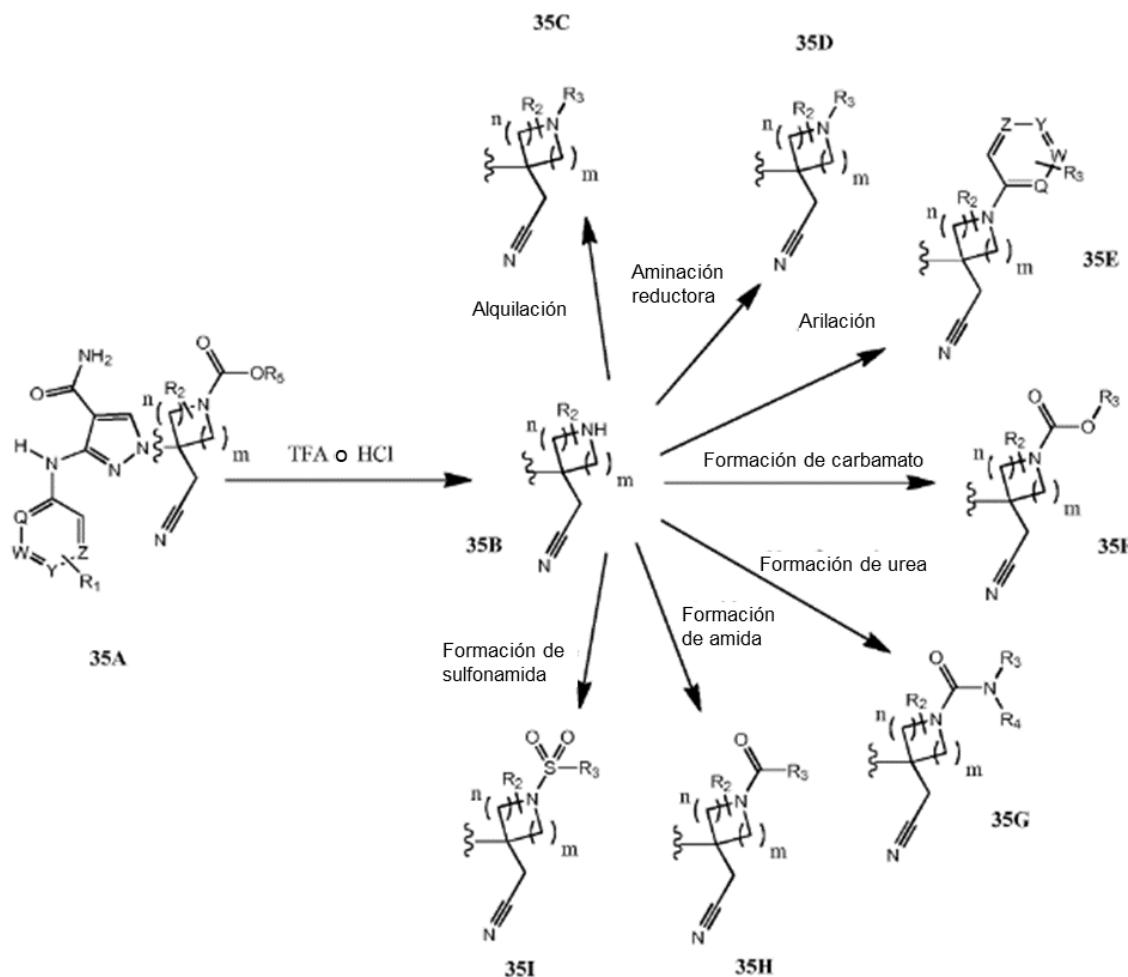
20

ESQUEMA 3325 **Método 34**

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 34. Las pirazolcarboxamidas N-(hetero)ariladas **26C** se pueden alquilar con haluros de alquilo **34B** opcionalmente sustituidos usando calor y una base apropiada, tal como Cs_2CO_3 , para dar como resultado los ejemplos **34C** de la presente invención.

ESQUEMA 34**Método 35**

- 5 Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 35. Las aminopirazolcarboximidas protegidas con carbamato 35A se desprotegen en presencia de un ácido, tal como TFA o HCl, para proporcionar los compuestos intermedios de amino 35B que se derivatizan posteriormente usando condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica para producir los ejemplos de la presente invención. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, 35C alquilado, 35D de aminación reductora, y derivados arilados de 35E, así como carbamatos 35F, ureas 35G, amidas 35H, y sulfonamidas 35I.
- 10 Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, 35C alquilado, 35D de aminación reductora, y derivados arilados de 35E, así como carbamatos 35F, ureas 35G, amidas 35H, y sulfonamidas 35I.

ESQUEMA 35

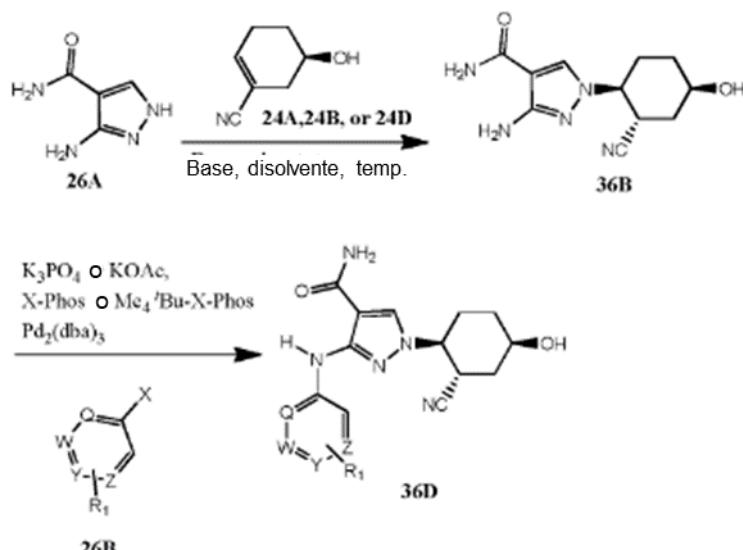
15

Método 36: Alcohol A

- 20 Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 36. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH, o *terc*-BuOH, Pirazolcarboxamidas N-(hetero)ariladas 26A se añaden de forma conjugada a acrilonitrilo 24A, 24B, o 24D para

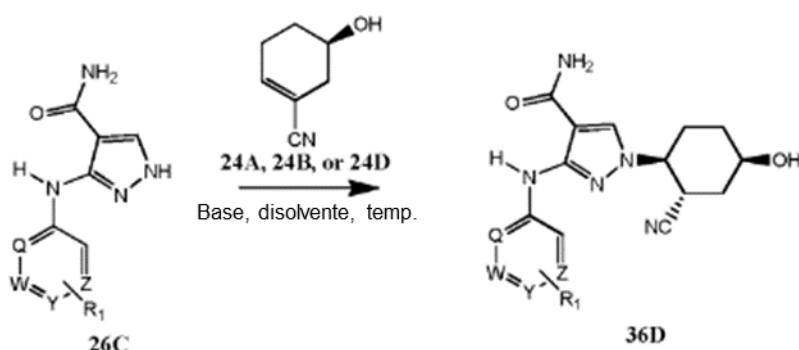
proporcionar ejemplos **36B**. Las 3-aminopirazolcarboxamidas alquiladas **36B** se acoplan en cruzado a haluros de (heteroarilo) **26B** usando un sistema de ligando de paladio catalítico adecuado, tal como Pd₂(dba)₃ y X-Phos o Me₄^tBu-X-Phos, y una base adecuada, tal como K₃PO₄ o KOAc, en un disolvente, tal como dioxano, para producir ejemplos **36D** (que pueden ser racémicos si se usa el alcohol **24A** o quirales si se usan los alcoholes **24B** o **24D**) de la presente invención.

5

ESQUEMA 36: Alcohol A10 Método 37: Alcohol B

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 37. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH, o *terc*-BuOH, Pirazolcarboxamidas N-(hetero)ariladas **26C** se añaden de forma conjugada a acrilonitrilo **24A**, **24B**, o **24D** para proporcionar ejemplos **36D** (que pueden ser racémicos si se usa el alcohol **24A** o quirales si se usan los alcoholes **24B** o **24D**) de la presente invención.

15

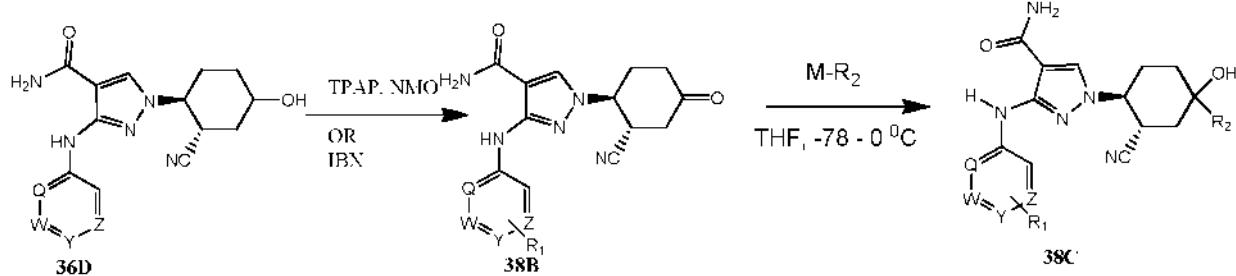
ESQUEMA 37: Alcohol B

20

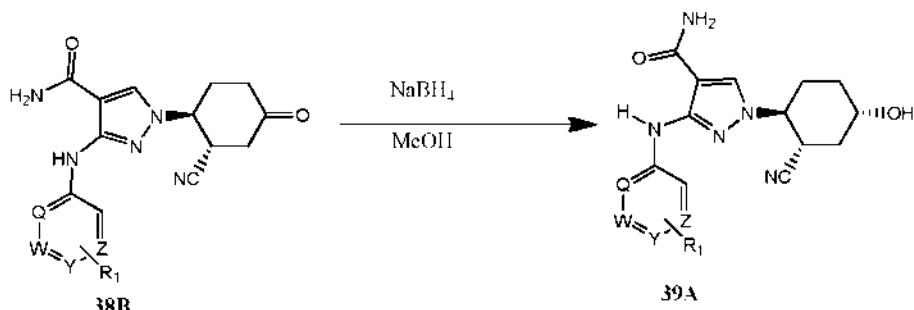
Método 38: Alcohol C

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 38. Las ciclohexilpirazolcarboxamidas hidroxiladas **36D** se pueden oxidar con un oxidante adecuado, tales como TPAP/NMO o IBX, para dar como resultado la cetona **38B** que se hace reaccionar a continuación con reactivos alquilmétalicos, tales como reactivos de Grignard, en un disolvente apropiado, tal como THF, a una temperatura apropiada, por ejemplo entre -78 y 0 °C, para dar como resultado los ejemplos **38C** (que pueden ser racémicos si se usa el alcohol **24A** o quirales si se usan los alcoholes **24B** o **24D**) de la presente invención.

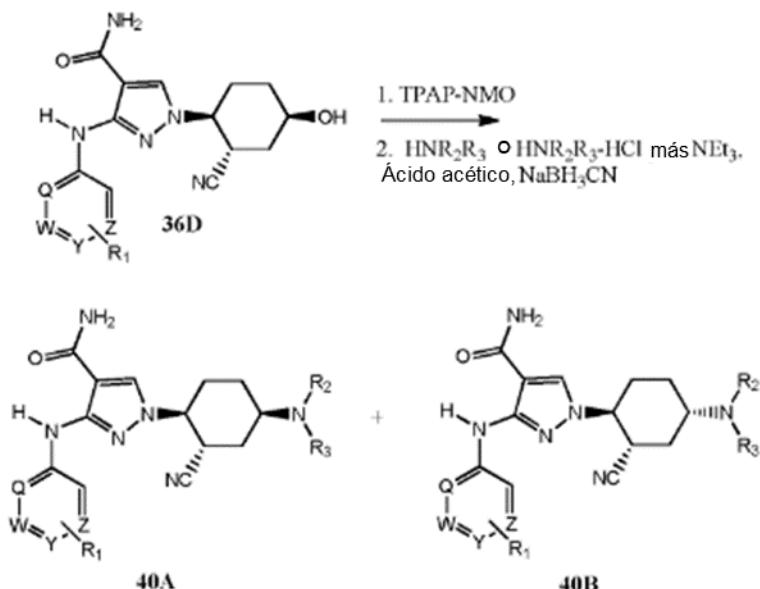
30

ESQUEMA 38: Alcohol CMétodo 39: Alcohol D

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 39. La cetona **38B** se reduce a alcohol **39A** con un agente reductor adecuado, tal como NaBH_4 , en un disolvente adecuado tal como metanol para proporcionar ejemplos **39A** de la presente invención.

ESQUEMA 39: Alcohol DMétodo 40

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 40. Las ciclohexilpirazolcarboxamidas hidroxiladas **36D** se pueden oxidar con un oxidante adecuado, tal como TPAP y NMO, y a continuación someterse a aminación reductora usando condiciones convencionales, tales como AcOH , NaCNBH_3 y aminas primarias y secundarias opcionalmente sustituidas, para dar como resultado los ejemplos **40A** y **40B** de la presente invención.

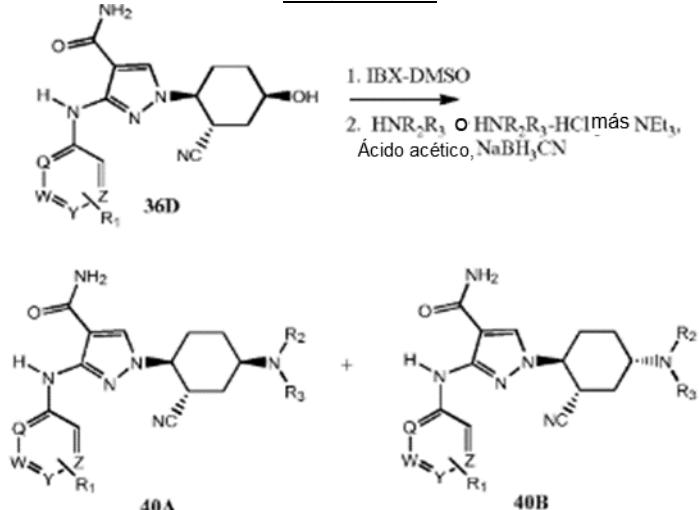
ESQUEMA 40

Método 41

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 41. Las ciclohexilpirazolcarboxamidas hidroxiladas **36D** se pueden oxidar con un oxidante adecuado, tal como IBX, y a

- 5 continuación someterse a aminación reductora usando condiciones convencionales, tales como AcOH, NaCNBH₃, y aminas primarias y secundarias opcionalmente sustituidas, para dar como resultado los ejemplos **40A** y **40B** de la presente invención.

ESQUEMA 41



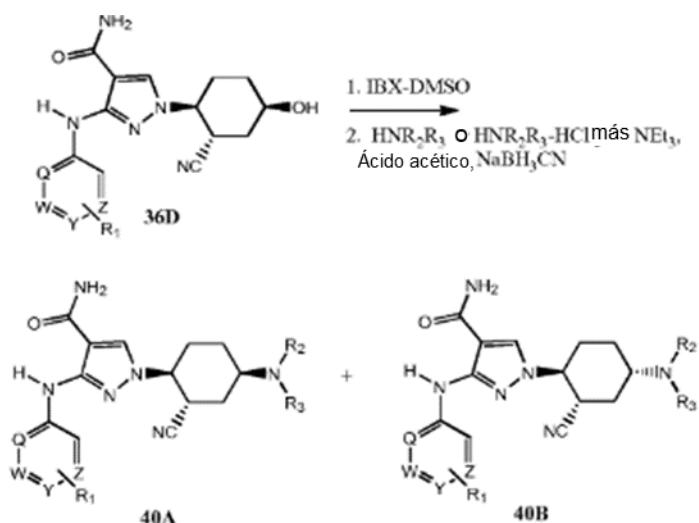
10

Método 42

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 42. Las ciclohexilpirazolcarboxamidas hidroxiladas **36D** se pueden oxidar con un oxidante adecuado, tal como IBX, y a continuación someterse a aminación reductora usando condiciones convencionales, tales como AcOH, NaBH(OAc)₃, y aminas primarias y secundarias opcionalmente sustituidas, para dar como resultado los ejemplos **40A** y **40B** de la presente invención.

20

ESQUEMA 42

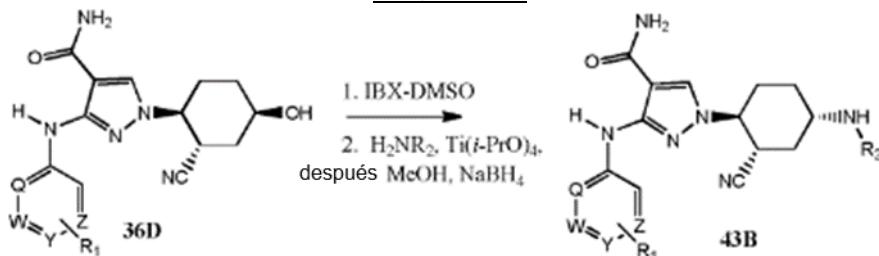
**Método 43**

25

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 43. Las

ciclohexilpirazolcarboxamidas hidroxiladas **36D** se pueden oxidar con un oxidante adecuado, tal como IBX, y a continuación someterse a aminación reductora usando un protocolo en 2 etapas. Por ejemplo, la cetona se trata con una amina primaria y un ácido de Lewis, tal como $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ seguido de reacción con un hidruro metálico tal como NaBH_4 en un disolvente tal como metanol para proporcionar el ejemplo **43B** de la presente invención.

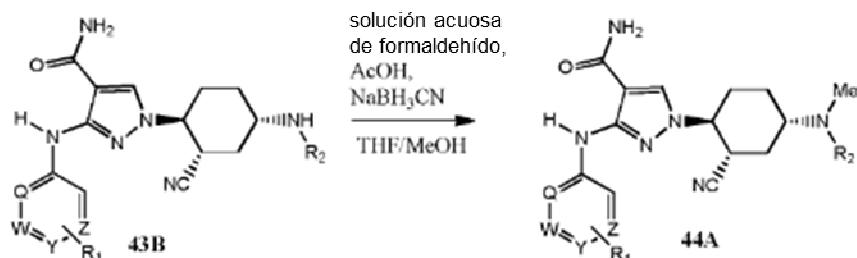
5

ESQUEMA 43Método 44

10

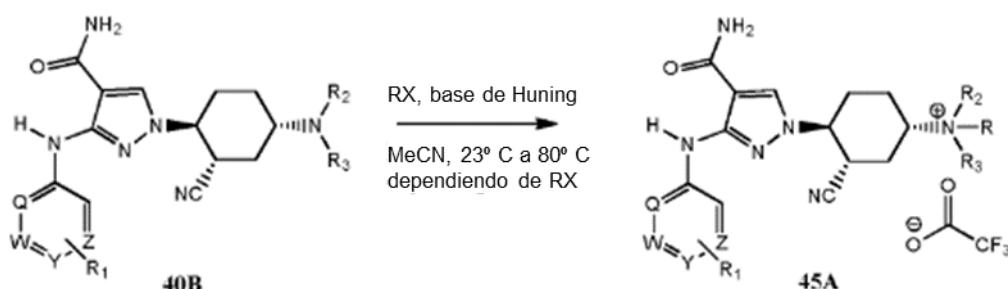
Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 44. Las aminas secundarias **43B** se sometieron a condiciones de aminación reductora tales como AcOH , solución acuosa de formaldehído, un agente reductor tal como NaCNBH_3 , y en una mezcla de disolventes adecuada tal como $\text{THF}/\text{metanol}$ para proporcionar ejemplos **44A** de la presente invención.

15

ESQUEMA 44Método 45

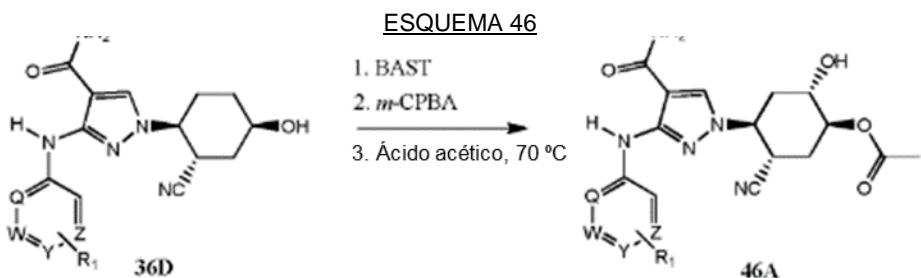
Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 45. Las ciclohexilpirazolcarboxamidas de amina terciaria **40B** se hace reaccionar con haluros de alquilo, tales como, pero sin limitarse a yoduro de metilo, en un disolvente adecuado tal como acetona, a una temperatura apropiada, tal como entre 23 y 80 °C, para dar como resultado los derivados de amina cuaternaria **45A** de la presente invención.

25

ESQUEMA 45Método 46

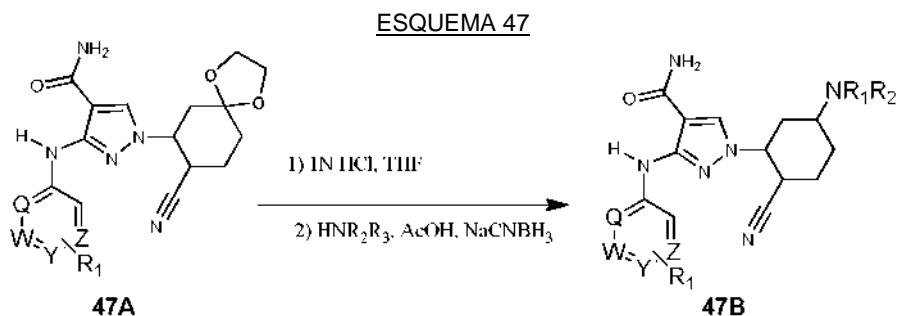
Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 46. Ciclohexilpirazolcarboxamidas hidroxiladas **36D** se hacen reaccionar con BAST para proporcionar una deshidratación regioselectiva a un derivado de ciclohexeno que reacciona con un peróxido, tal como m-CPBA, para dar como resultado un epóxido que reacciona con ácido acético para proporcionar **46A** de la presente invención.

35

**Método 47**

5 Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 47. La reacción de cetal-ciclohexil pirazol carboxamidas **47A** en condiciones de solución acuosa ácida, tal como una solución acuosa de HCl en THF a una temperatura de 23 a 80 °C da como resultado el derivado de cetona, que se sometió a aminación reductora usando condiciones convencionales, tales como AcOH, NaBH(OAc)₃, y aminas primarias y secundarias opcionalmente sustituidas, para dar como resultado los ejemplos **47B** de la presente invención.

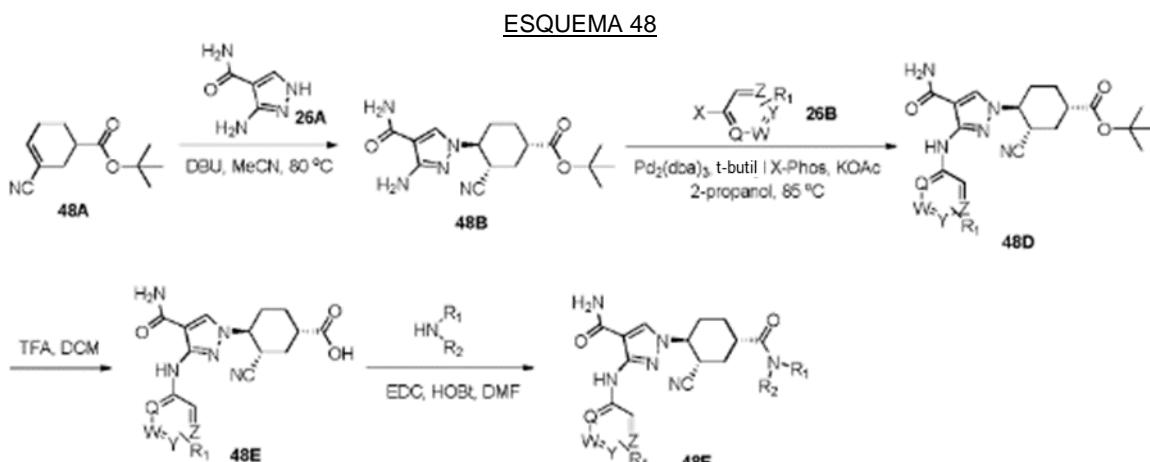
10

**Método 48**

15 Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 48. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, pirazol carboxamida **26A** se añadió de forma conjugada a acrilonitrilo **48A** para proporcionar el intermedio **48B**. Las 3-amino pirazolcarboxamidas alquiladas **48B** se acoplan en cruzado a haluros de (heteroarilo) **26B** usando un sistema de ligando de paladio catalítico adecuado, tal como Pd₂(dba)₃ y X-Phos o Me₄^tBu-X-Phos, y una base adecuada, tal como KOAc, en un disolvente, tal como 2-propanol, para producir **48D**. El ácido carboxílico **48E** se forma en condiciones ácidas tales como THF en un disolvente adecuado tal como DCM que se hace reaccionar posteriormente con aminas primarias y secundarias adecuadamente sustituidas en condiciones de acoplamiento de amida convencionales tales como EDC/HOBt para proporcionar los ejemplos **48F** de la presente invención.

20

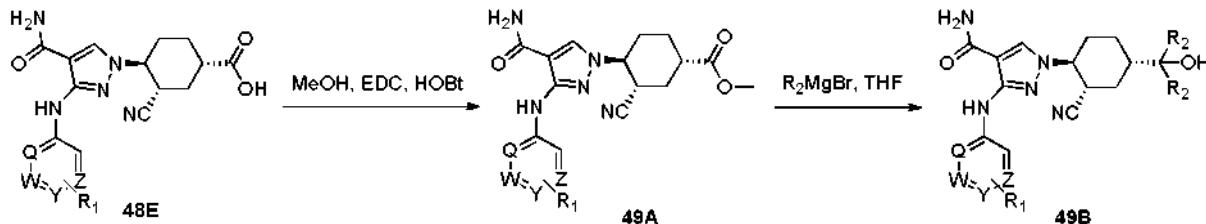
25

**Método 49**

30 Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 49. Los

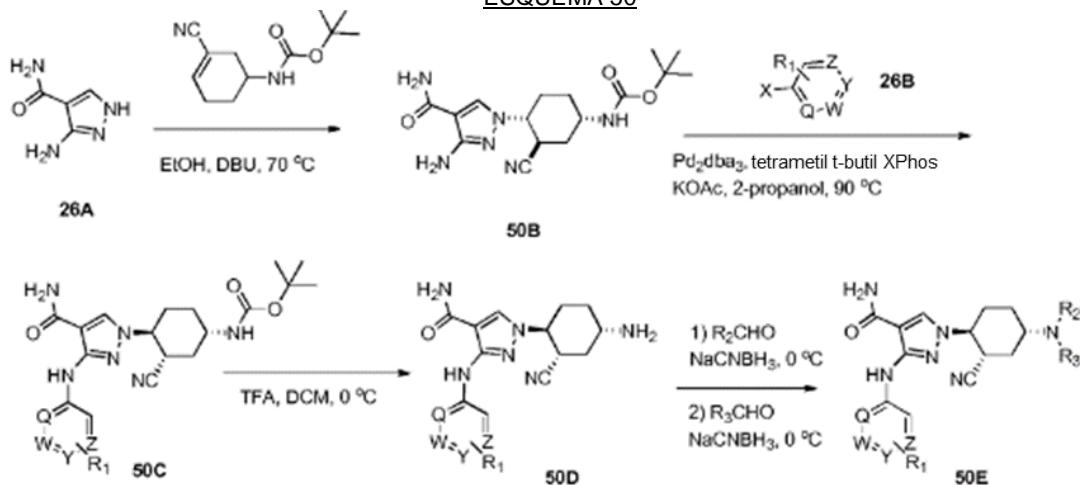
derivados de ácido carboxílico **48E** se pueden hacer reaccionar en condiciones de acoplamiento convencionales tales como EDC/HOBt en un disolvente alcohólico, tal como metanol para proporcionar el éster metílico **49A** que posteriormente se hace reaccionar con reactivos de Grignard de alquilo en un disolvente adecuado tal como THF para proporcionar los derivados de alcohol **49B** de la presente invención.

5

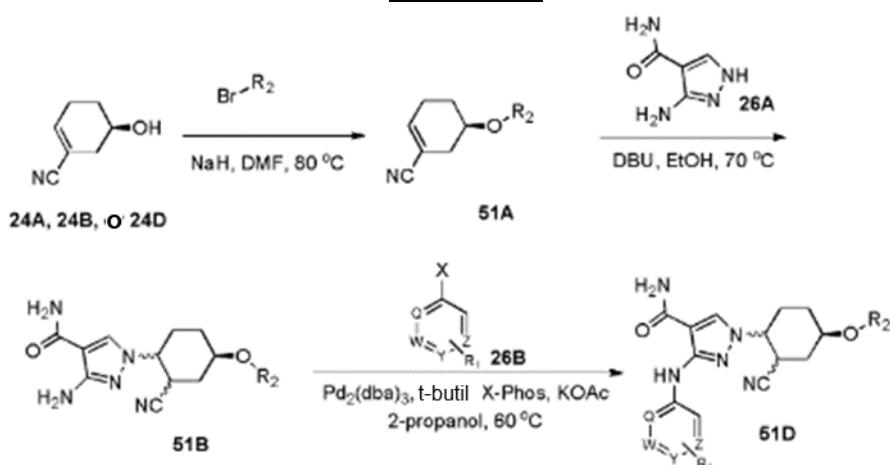
ESQUEMA 49Método 50

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 50. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tales como etanol, pirazol carboxamida **26A** se añadió de forma conjugada a acrilonitrilo **50A** para proporcionar el intermedio **50B**. Las 3-amino pirazolcarboxamidas alquiladas **50B** se acoplan en cruzado a haluros de (heteroarilo) **26B** usando un sistema de ligando de paladio catalítico adecuado, tal como $Pd_2(dbu)_3$ y X-Phos o $Me_4^{+}Bu-X-Phos$, y una base adecuada, tal como KOAc, en un disolvente, tal como 2-propanol, para producir **50C**. En condiciones ácidas, tal como TFA en un disolvente adecuado tal como DCM, se formaron los derivados de amina **50D** que, secuencialmente, se sometieron a aminación reductora con aldehídos opcionalmente sustituidos usando condiciones convencionales, tales como AcOH, $NaBH(OAc)_3$ que de la presente los ejemplos **50E** de la presente invención.

20

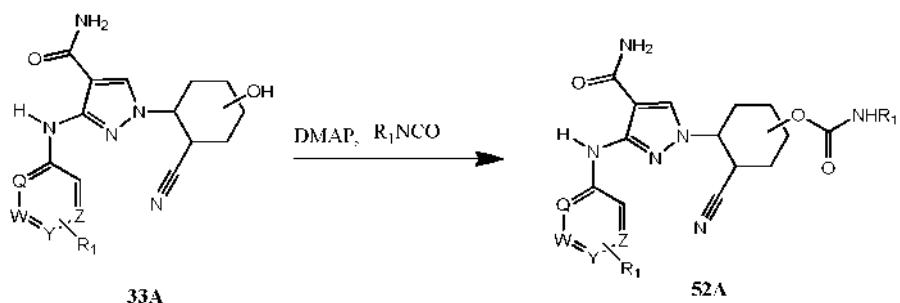
ESQUEMA 50Método 51

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 51. Ciclohexeno hidroxilado **24A** se hace reaccionar con una base apropiada tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como DMF, y se trató con haluros de alquilo opcionalmente sustituidos para proporcionar los éteres **51A**. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tales como etanol, pirazol carboxamida **26A** se añadió de forma conjugada a acrilonitrilo **51A** para proporcionar el intermedio **51B**. Las 3-amino pirazolcarboxamidas alquiladas **51B** se acoplan en cruzado a haluros de (heteroarilo) **26B** usando un sistema de ligando de paladio catalítico adecuado, tal como $Pd_2(dbu)_3$ y X-Phos o $Me_4^{+}Bu-X-Phos$, y una base adecuada, tal como KOAc, en un disolvente, tal como 2-propanol, para producir ejemplos **51D** de la presente invención.

ESQUEMA 51Método 52

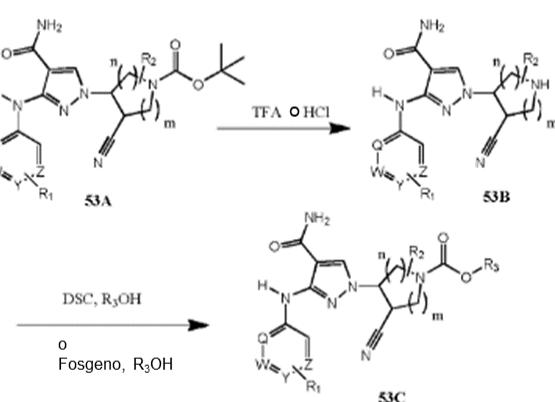
5 Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 52. Las ciclohexilpirazolcarboxamidas hidroxiladas **33A** se pueden hacer reaccionar con isocianatos adecuadamente sustituidos y DMAP para proporcionar los derivados de carbamato **52A** de la presente invención.

10

ESQUEMA 52Método 53

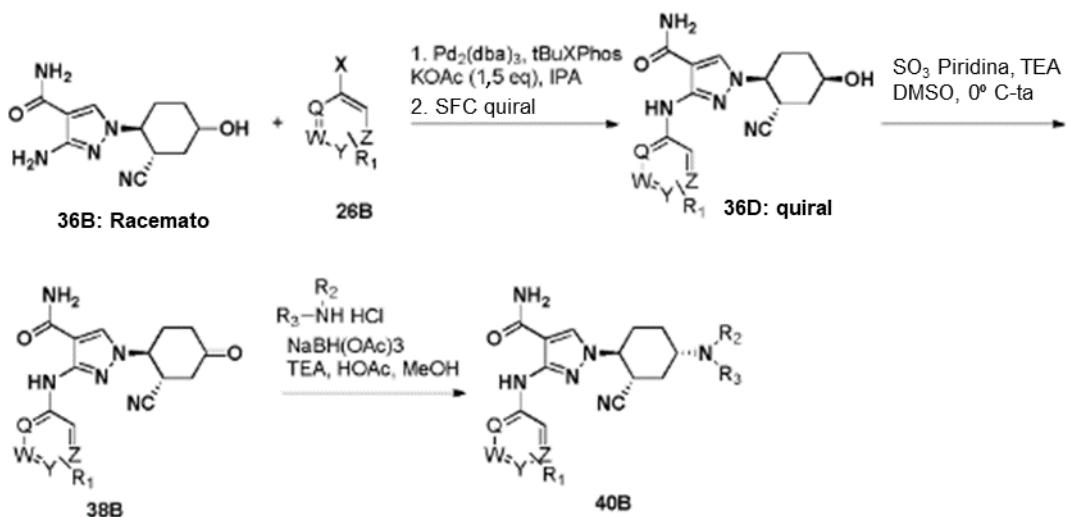
15 Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 53. Pirazolcarboxamidas protegidas con carbamato **53A** opcionalmente sustituidas se desprotegen en presencia de un ácido, tal como TFA o HCl, y a continuación se hacen reaccionar con alcoholes opcionalmente sustituidos en presencia de un grupo carbonilo doblemente activado, tal como DSC o fosgeno, para dar como resultado los derivados de carbamato **53C** de la presente invención.

20

ESQUEMA 53

Método 54

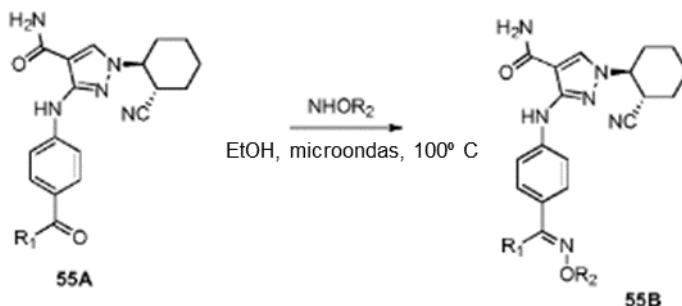
Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 54. Las 3-amino pirazol carboxamidas alquiladas **36B** se acoplan en cruzado a haluros de (heteroarilo) **26B** usando un sistema de ligando de paladio catalítico adecuado, tal como Pd₂(dba)₃ y X-Phos o Me₄ 'Bu-X-Phos, y una base adecuada, tal como KOAc, en un disolvente tal como isopropanol. El derivado racémico se purifica en una columna quiral en fase estacionaria para producir ejemplos enantioenriquecidos **36D**. Las ciclohexilpirazolcarboxamidas hidroxiladas **36D** se pueden oxidar con un oxidante adecuado, tal como un método de Swern, y a continuación se sometieron a aminación reductora usando condiciones convencionales, tales como AcOH, NaBH(OAc)₃, y aminas primarias y secundarias opcionalmente sustituidas, para dar como resultado los ejemplos **40B** de la presente invención.

ESQUEMA 54

15

Método 55

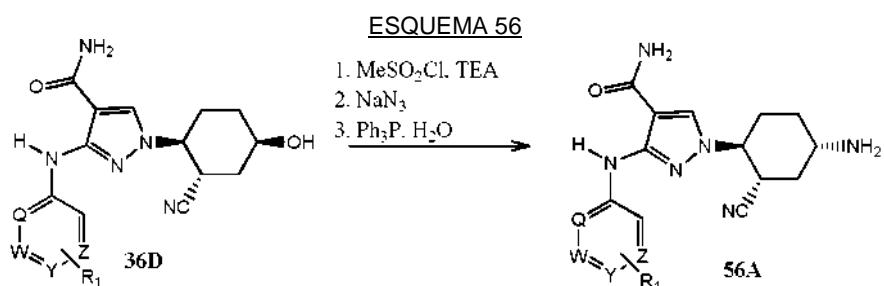
Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 55. El aminopirazol sustituido **55A** se puede aminar con hidroxilaminas opcionalmente sustituidas con calentamiento en un disolvente adecuado, tal como etanol para proporcionar ejemplos **55B** de la presente invención.

ESQUEMA 55

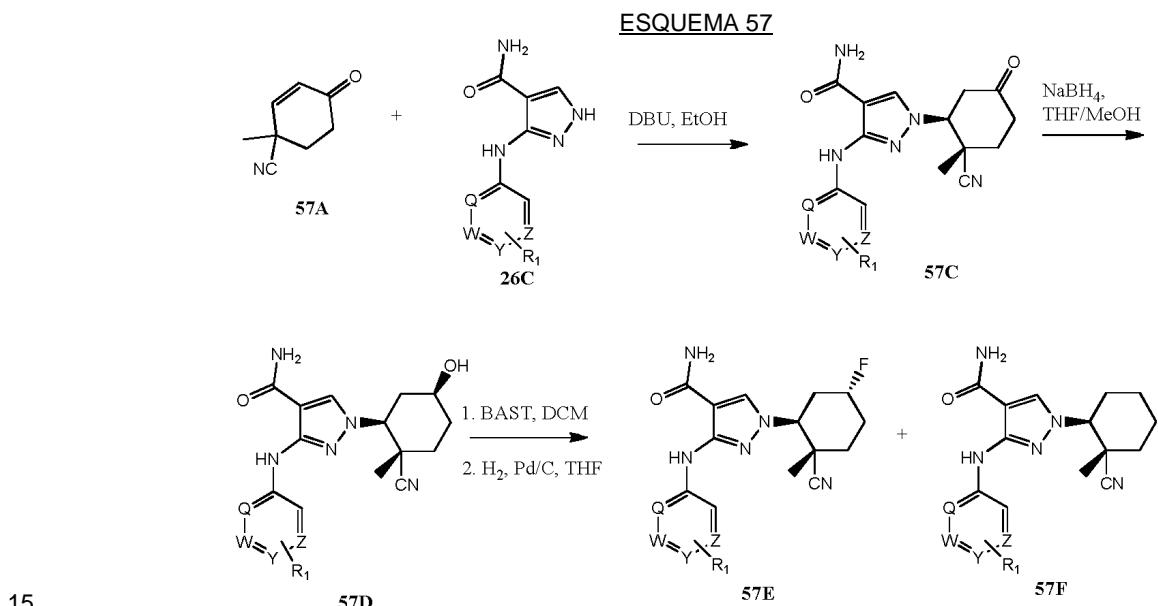
25

Método 56

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 56. Ciclohexilpirazolcarboxamidas hidroxiladas **36D** se pueden activar con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como TEA. El compuesto intermedio de mesilato se puede desplazar con una azida metálica, tales como azida de sodio, que posteriormente se pueden reducir, por ejemplo con trifenilfosfina en un disolvente apropiado tal como un solución acuosa de THF, para dar como resultado los ejemplos **56A** de la presente invención.

**Método 57**

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 57. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tales como etanol, pirazol carboxamida **26C** se añade de forma conjugada a acrilonitrilo **57A** para proporcionar ejemplo **57C**. La cetona **57C** se redujo posteriormente al alcohol **57D** con un agente reductor adecuado, tal como NaBH_4 , en una mezcla de disolventes adecuada tal como THF/metanol. El tratamiento de **57D** con una fuente de fluoruro nucleófila, tal como BAST, seguido de hidrogenación usando un catalizador tal como paladio sobre carbono para reducir un subproducto de olefina, da como resultado **57E** y **57F** de la presente invención.

**MATERIALES COMERCIALMENTE DISPONIBLES/ANTERIORMENTE DESCRITOS**

La siguiente tabla enumera fuentes comerciales, y las rutas de síntesis anteriormente divulgadas de los materiales químicos utilizados en la síntesis de los compuestos intermedios, y en los Ejemplos de la presente invención. No se pretende que la lista sea exhaustiva o exclusiva.

Estructura	Nombre del Compuesto	Proveedor
$\text{F}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo	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-mercaptophenyl)metanol	Biogene Organics, Inc.
	4-ciano-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Sinova, Inc.
	3-amino-1 <i>H</i> -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 <i>H</i> -imidazol	J&W Phar mlab LLC
	3-(4-bromofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol	Maybridge

	5-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindolo-2-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Ontario Chemical, Inc.
	5-bromo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona	Atomole Scientific Co, Ltd.
	5-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona	J&W Phar mlab 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-dimethylamino-2,2-dimethyl-1-propanol	TCI America
	2,2-difluoropropano-1,3-diol	Chemstep
	[1-(hydroxymethyl)cyclopropyl]acetonitrile	Matrix Scientific
	oxetan-3-ol	Sigma Aldrich
	(3-methyloxetan-3-il)metanol	Sigma Aldrich
	2-ciclopropylethanol	Sigma Aldrich
	Dimercaptotriazina soportada sobre gel de sílice(Si-DMT)	Silicicle Inc.
	Isocianato soportado sobre gel de sílice	Silicicle Inc.
	4-bromo-2-fluoropiridina	Synthonix
	5-amino-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilate de metilo	Chembridge Corporation
	5-bromo-2-fluoropiridina	Matrix Scientific

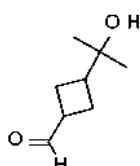
	4-bromopyridazina	Fisher Scientific
	4-bromo- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida	Chembridge Corporation
	4-bromobencenosulfonamida	Sigma Aldrich
	1-bromo-4-[(trifluorometil)sulfonil]benceno	Sunshine Chemlab. Inc
	1-bromo-4-[(difluorometil)sulfonil]benceno	WXAT
	5-bromopyridina-2-carbonitrilo	Sigma Aldrich
	(4-bromofenil)acetato de metilo	Toyobo Co., Ltd.
	2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo	Sigma Aldrich
	3-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Small Molecules Inc.
	2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Small Molecules Inc.
	4-bromo-2-(trifluorometil)piridina	CombiPhos Catalysts, Inc.

	3-metilbut-2-enonitrilo	BePharm Ltd.
	ciclobutanocarbaldehido	Beta Pharma Inc
	tetrahidro-2H-piran-3-carbaldehido	J&W Pharmacal LLC
	tetrahidro-2H-piran-4-ilacetaldehido	Maybridge
	4-acetilpiperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Syntech Development Company
	4-fluoro-4-formilpiperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Ark Pharm, Inc.

COMPUESTOS INTERMEDIOS

Los siguientes procedimientos experimentales detallan la preparación de los materiales químicos usados en la síntesis de los Ejemplos de la presente invención. Los procedimientos exemplificados tienen solamente fines ilustrativos, y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención en forma alguna.

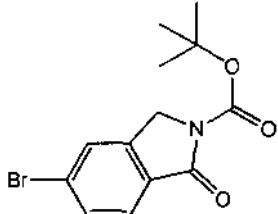
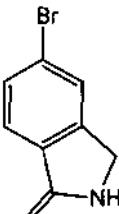
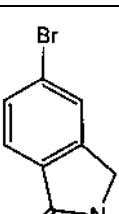
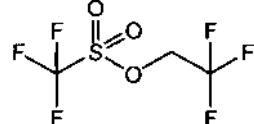
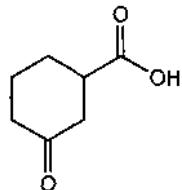
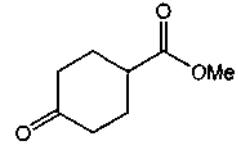
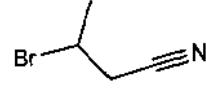
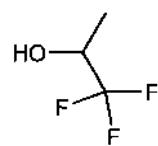
5

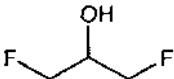
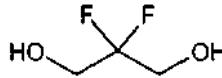
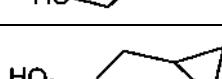
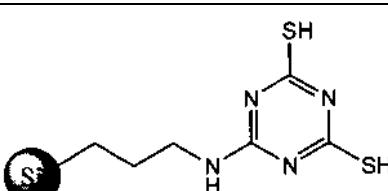
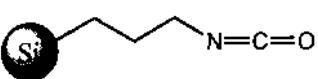
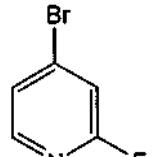
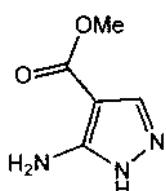
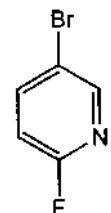
Compuesto intermedio 1**3-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclobutanocarbaldehido**

10

Estructura	Nombre del Compuesto	Proveedor
	4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo	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-mercaptopfenil)metanol	Biogene Organics, Inc.
	4-ciano-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Sinova, Inc.
	3-amino-1 <i>H</i> -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 <i>H</i> -imidazol	J&W Phar mlab LLC
	3-(4-bromofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol	Maybridge

	5-bromo-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindolo-2-carboxilato de terc-butilo	Ontario Chemical, Inc.
	5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	Atomole Scientific Co, Ltd.
	5-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	J&W Pharamlab 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

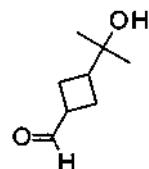
	1,3-difluoro-2-propanol	Sigma Aldrich
	3-dimethylamino-2,2-dimethyl-1-propanol	TCI America
	2,2-difluoropropano-1,3-diol	Chemstep
	[1-(hidroximetil)ciclopropil]acetonitrilo	Matrix Scientific
	oxetan-3-ol	Sigma Aldrich
	(3-metiloxetan-3-il)metanol	Sigma Aldrich
	2-ciclopropiletanol	Sigma Aldrich
	Dimercaptotriazina soportada sobre gel de sílice(Si-DMT)	Silicicle Inc.
	Isocianato soportado sobre gel de sílice	Silicicle Inc.
	4-bromo-2-fluoropiridina	Synthonix
	5-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo	Chembridge Corporation
	5-bromo-2-fluoropiridina	Matrix Scientific

	4-bromopyridazina	Fisher Scientific
	4-bromo- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida	Chemb ridge Corporation
	4-bromobencenosulfonamida	Sigma Aldrich
	1-bromo-4-[(trifluorometil)sulfoni]benceno	Sunshine Che mlab. Inc
	1-bromo-4-[(difluorometil)sulfoni]benceno	WXAT
	5-bromopyridina-2-carbonitrido	Sigma Aldrich
	(4-bromofenil)acetato de metilo	Toyobo Co., Ltd.
	2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo	Sigma Aldrich
	3-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Small Molecules Inc.
	2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Small Molecules Inc.
	4-bromo-2-(trifluorometil)piridina	CombiPhos Catalysts, Inc.

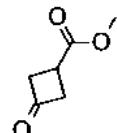
	3-metilbut-2-enonitrilo	BePharm Ltd.
	ciclobutanocarbaldehido	Beta Pharma Inc
	tetrahidro-2H-piran-3-carbaldehido	J&W Pharmacal LLC
	tetrahidro-2H-piran-4-ilacetaldehido	Maybridge
	4-acetylpiridina-1-carboxilato de terc-butilo	Syntech Development Company
	4-fluoro-4-formilpiridina-1-carboxilato de terc-butilo	Ark Pharm, Inc.

COMPUESTOS INTERMEDIOS

Los siguientes procedimientos experimentales detallan la preparación de los materiales químicos usados en la síntesis de los Ejemplos de la presente invención. Los procedimientos exemplificados tienen solamente fines ilustrativos, y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención en forma alguna.

Compuesto intermedio 1

10

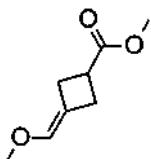
3-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclobutanocarbaldehido

15

Etapa A: 3-Oxociclobutanocarboxilato de metilo

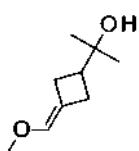
Ácido 3-oxociclobutanocarboxílico 1 (350 g, 3,06 mol), metanol (190 ml, 4,69 mol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil) carbodiimida (885 g, 4,69 mol), 4-dimetilaminopiridina (37 g, 0,30 mol) y diclorometano (6 l) se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras finalizar la reacción, se recogió en un embudo de decantación, y se lavó con una solución de HCl 1,5 N (1 l), agua (2 l x 2) y salmuera (1 l x 2). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,23-3,25 (m, 2H), 3,27-3,32 (m, 2H), 3,33-3,42 (m, 1H), 3,76 (s, 3H). CG-EM: [M]⁺ m/z = 128.



Etapa B: 3-(Metoximetilideno)ciclobutanocarboxilato de metilo

A una suspensión de cloruro de metoximetilfenilfosfonio (1350 g, 3,90 mol) en benceno anhídrico (12 l), se añadió lentamente una solución de *terc*-pentóxido de sodio (435 g, 3,90 mol) en benceno anhídrico (4 l) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante de color rojo se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, una solución de 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo (250 g, 1,95 mol) en benceno anhídrico (1 l) se añadió lentamente y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (~ 4 l) se añadió a la mezcla de reacción y se extrajo con éter dietílico (5 l). La capa orgánica se lavó con agua (5 l x 2) y salmuera (5 l), se secó con Na₂SO₄ anhídrico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120; eluyente: éter dietílico al 10% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,89-2,92 (m, 2H), 2,96-3,0 (m, 2H), 3,14-3,17 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,81-5,83 (m, 1H). CG-EM: [M]⁺ m/z = 156.

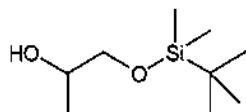


Etapa C: 2-[3-(Metoximetilideno)ciclobutil]propan-2-ol

Cloruro de metilmagnesio cloruro (3 M en THF, 500 ml, 0,736 mol) se añadió lentamente a una solución de 3-(metoximetilideno)ciclobutanocarboxilato de metilo (92 g 0,59 mol) en THF anhídrico (1 l) a 0 °C durante un periodo de 0,5 horas y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se enfrió a 0 °C se añadió muy lentamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml). Despues, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc(250 ml x 2) y la combinación de capas orgánicas se lavó con agua (250 ml x 2) y salmuera (500 ml), se secó con Na₂SO₄ anhídrico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120; eluyente: EtOAc al 10% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,15 (s, 6H), 2,40-2,44 (m, 1H), 2,54-2,69 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 5,80-5,82 (m, 1H). CG-EM: [M]⁺ m/z = 156.

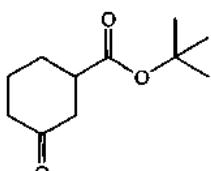
Etapa D: 3-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclobutanocarbaldehído

Dihidrato de ácido oxálico (68 g, 0,54 mol) se añadió a una solución de 2-[3-(metoximetilideno)ciclobutil]propan-2-ol (70 g, 0,45 mol) en THF:H₂O (1:1, 700 ml) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, una solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % se añadió a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc(500 ml x 4). La capa orgánica combinada se lavó a continuación con agua (200 ml x 2) y salmuera (200 ml), se secó con Na₂SO₄ anhídrico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo pálido (mezcla de isómeros *cis* y *trans*). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, mezcla de *cis* y *trans*): δ 1,09-1,11 (2 s, 6H), 2,07-2,26 (m, 4H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,95-2,99 (m, 1H), 9,75 y 9,84 (2 s, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, mezcla de *cis* y *trans*): δ 21,8, 26,1, 39,4, 40,7, 41,8, 70,3, 202,6. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla de *cis* y *trans*): δ 0,96 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,88-2,29 (m, 5H), 2,87-2,92 (m, 1H), 4,13 y 4,21 (2 s, 1H), 9,56 y 9,74 (2 s, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, mezcla de *cis* y *trans*): 22,1, 22,7, 26,8, 40,9, 41,9, 42,4, 68,8, 69,1, 203,8, 204,1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ intercambio de D₂O, mezcla de *cis* y *trans*): δ 0,94 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,85-2,22 (m, 5H), 2,86-2,90 (m, 1H), 9,53 y 9,71 (2 s, 1H).

Compuesto intermedio 25 **1-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxi propan-2-ol**

A una solución de propilenglicol (1,0 g, 13 mmol) en DCM (60,0 ml) se añadió *terc*-butildimetilclorosilano (2,0 g, 13 mmol) seguido de DIPEA (3,2 ml, 18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se diluyó con éter, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

10 EMBR (ESI) calc. para C₉H₂₂O₂Si [M+H]⁺: 191, Encontrado: 191.

Compuesto intermedio 3

15

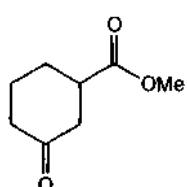
3-Oxocyclohexanocarboxilate de terc-butilo

20 MgSO₄ (3,4 g, 28 mmol) anhídrico se suspendió en DCM (28,1 ml) y a esto se añadió una mezcla intensamente agitada de ácido sulfúrico concentrado (0,7 g, 7 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió ácido 3-oxocyclohexanocarboxílico (1,0 g, 7,0 mmol) se añadió seguido de *t*-BuOH (2,6 g, 35 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 24 horas antes de filtrarse y lavarse abundantemente con DCM. El filtrado se lavó con agua, y la capa orgánica se volvió a lavar con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. El residuo se utilizó sin purificación adicional.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,72-2,64 (m, 1H), 2,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,36-2,24 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,84-1,66 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Compuesto intermedio 4

30

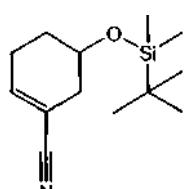
**3-Oxocyclohexanocarboxilate de metilo**

35 A una solución de ácido 3-oxocyclohexanocarboxílico (1,0 g, 7,0 mmol) en éter dietílico (28 ml) se añadió gota a gota TMS-diazometano (3,5 ml, 7,0 mmol, 2,0 ml en éter dietílico). Se añadió MeOH (30 ml) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 0-45% en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

40 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,66 (s, 3H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,54-2,46 (m, 2H), 2,38-2,24 (m, 2H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H).

Compuesto intermedio 5

45

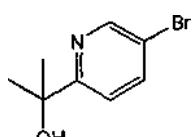


5-{{[terc-Butil(dimetil)sili]oxi)ciclohex-1-eno-1carbonitrilo}

5-Hidroxiciclohex-1-eno-1-carbonitrilo (500 mg, 4,06 mmol) se disolvió en DMF anhidra (5,1 ml) y a continuación se enfrió hasta 0°C. Se añadieron imidazol (276 mg, 4,06 mmol) y TBS-Cl (612 mg, 4,06 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM. La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 0-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₃H₂₃NOSi [M+H]⁺: 238, Encontrado: 238.

10

Esquema 1
Compuesto intermedio 6



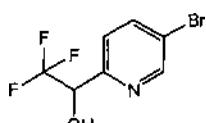
15

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

5-Bromopicolinato de metilo (500 mg, 2,31 mmol) se disolvió en THF (7,0 ml) y el matraz se cerró herméticamente con un septo y se lavó abundantemente con argón. La mezcla se enfrió a 0 °C se añadió bromuro de metil magnesio (3,1 ml, 9,3 mmol, 3 M en THF). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 1 hora antes de desactivar la reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó a continuación con salmuera, se secó con MgSO₄, anhídrico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. EMBR (ESI) calc. para C₈H₁₀BrNO [M+H]⁺: 216, Encontrado: 216.

25

Esquema 2
Compuesto intermedio 7



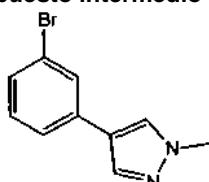
30

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

5-Bromopicolinaldehído (500 mg, 2,70 mmol) se disolvió en THF (9,0 ml) y el matraz se precintó con un septo, se purgó con argón y se enfrió a 0 °C. Se añadió a continuación (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. La reacción se inactivó a continuación con agua y se extrajo con DCM (2 x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, anhídrico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 10-20% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₈H₆BrF₃O [M+H]⁺: 256, Encontrado: 256.

40

Esquema 3
Compuesto intermedio n.º 8-1



45

4-(3-Bromofenil)-1-metil-1H-pirazol

1,3-Dibromobenceno (0,38 ml, 3,2 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (595 mg, 2,86 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (260 mg, 0,320 mmol) y fosfato de potasio (2,0 g, 9,5 mmol) se combinaron en un matraz y se disolvieron en dioxano (16,0 ml) y agua (1,6 ml). El matraz se precintó a continuación y se purgó abundantemente con argón. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 90 °C durante 90 minutos. Despues, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄ anhídrico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (EtOAc al 50% en hexanos) para

proporcionar el compuesto del título.

EMBR (ESI) calc. para $C_{10}H_9BrN_2 [M+H]^+$: 237, Encontrado: 237.

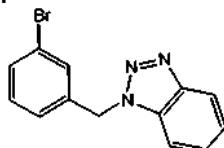
- 5 Los siguientes compuestos intermedios que aparecen en la **TABLA 1** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.^o 3** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Compuesto intermedio n.^o 8-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 1:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del COMPUESTO	Masa exacta $[M+H]^+$
8-2		3-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina	Calc. 238, Encontrado 238

10

Esquema 4
Compuesto intermedio n.^o 9-1



1-(3-Bromobencil)-1H-benzotriazol

- 15 A una solución de 1H-benzotriazol (0,52 g, 4,4 mmol) en THF (25 ml) se añadió *terc*-butóxido de potasio (4,6 ml, 4,6 mmol, 1 M en THF) seguido de la adición de 1-bromo-3-(bromometil)benceno (1,0 g, 4,0 mmol). La solución se dejó en agitación durante 4 horas antes de inactivar la reacción con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, anhidro, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-80% de hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EMBR (ESI) calc. para $C_{13}H_{11}BrN_3 [M+H]^+$: 288, encontrado 288.

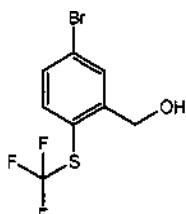
- 25 Los siguientes compuestos intermedios divulgados en la **TABLA 2** se prepararon de acuerdo con **Esquema n.^o 4** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Compuesto intermedio n.^o 9-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 2:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta $[M+H]^+$
9-2		1-(3-bromobencil)-1H-imidazol	Calc. 237, Encontrado 237

30

Esquema 6
Compuesto intermedio 10

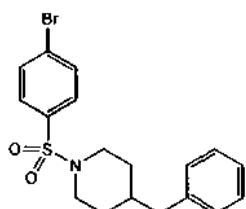


{5-promo-2-[{(trifluorometil)sulfanil]fenil}metanol

NaH (120 mg, 3,01 mmol, dispersión al 60% en aceite) y trifluorometanosulfonato de 5-(trifluorometil)dibenzo[*b,d*]tiofenio (808 mg, 2,01 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución de (5-bromo-2-

5 sulfanilfenil)metanol (440 mg, 2,01 mmol) en DMF (10 ml) a 23 °C. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 45 minutos, y a continuación se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 0-20% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 2,02 (s, 1H).

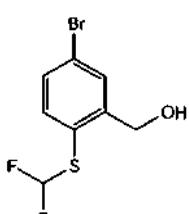
10 **Esquema 12
Compuesto intermedio 11**



4-Bencil-1-[(4-bromofenil)sulfonil]piperidina

15 Se disolvió cloruro de 4-bromobenceno-1-sulfonilo (100 mg, 0,391 mmol) en DCM (2,0 ml) a temperatura ambiente. 4-Bencilpiperidina (89 mg, 0,51 mmol) se diluyó en DCM (2,0 ml) y se trató con DIPEA (0,205 ml, 1,174 mmol) a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió una solución de cloruro de 4-bromobenceno-1-sulfonilo (100 mg, 0,391 mmol) disuelto en DCM (2,0 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después, la reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. EMBR(ESI) calc. para C₁₈H₂₀BrNO₂S [M+H]⁺: 394; encontrado 394

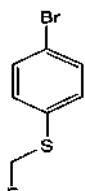
20 **Esquema 13
Compuesto intermedio 12**



25 **15-Bromo-2-[(difluorometil)sulfanil]fenil}metanol**

30 (5-Bromo-2-sulfanilfenil)metanol (0,50 g, 2,8 mmol) se disolvió en MeCN (11,4 ml) seguido de la adición de agua (11,4 ml) e hidróxido potásico sólido (2,56 g, 45,6 mmol). La mezcla se introdujo en un baño a -78 °C y, cuando la mezcla comenzó a congelarse, se añadió [bromo(difluoro)metil]fosfonato de dietilo (1,22 g, 4,56 mmol) todo de una vez y el baño de refrigeración se retiró. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se repartió a continuación entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhídrico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-25% en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 6,80 (t, J=56,5 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 1,96 (s a, 1H).

35 **Compuesto intermedio 13**



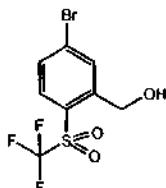
40 **1-Bromo-4-[(fluorometil)sulfanil]benceno**

45 1-Bromo-4-(metilsulfinil)benceno (1,50 g, 6,85 mmol) se disolvió en 1,2-DCE (14 ml) y se agitó a temperatura ambiente. BAST (3,79 g, 17,1 mmol) se añadió gota a gota seguido de yoduro de cinc (0,07 g, 0,21 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 40 °C, se dejó en agitación 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 con MgSO_4 anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-20% en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró 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).

5

Esquema 6
Compuesto intermedio n.^o 14-1



10

{5-Bromo-2-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}metanol

Una mezcla de m-CPBA (452 mg, 2,62 mmol) y {5-bromo-2-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}metanol (188 mg, 0,655 mmol) en DCM (6,6 ml) se calentó a 40 °C y se agitó en un vial de reacción para microondas durante 30 horas. Después de enfriar a 23 °C, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de bisulfato de potasio (40% p/p). La capa orgánica se lavó secuencialmente con un solución acuosa saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-30% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,06 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,56 (s, 1H).

20

La TABLA 3 divulga los compuestos intermedios 14-2 y 14-3 que se prepararon de acuerdo con los Esquemas n.^o 6-8 siguiendo procedimientos similares a los descritos para el Compuesto intermedio n.^o 14-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

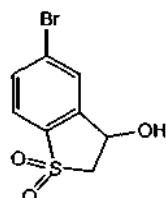
25

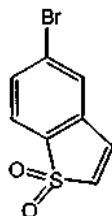
TABLA 3:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del Compuesto	RMN ^1H δ (ppm)
14-2		{5-bromo-2-[(difluoromethyl)sulfonyl]fenil}metanol	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,33 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 6,4 Hz, 1H).
14-3		1-bromo-4-[(fluoromethyl)sulfonyl]benceno	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,86-7,80 (m, 2H), 7,80-7,74 (m, 2H), 5,13 (d, J = 46,9 Hz, 2H).

Esquema 15
Compuesto intermedio 15

30



1,1-Dióxido de 5-bromo-2,3-dihidro-1-benzotiofeno-3-ol5 **Etapa A: 1,1-Dióxido de 5-bromo-1-benzotiofeno**

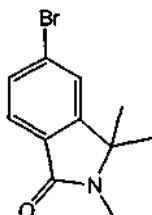
5-Bromo-1-benzotiofeno (1,50 g, 7,04 mmol) se disolvió en cloroformo (47 ml) y se dejó en agitación intensamente a temperatura ambiente. Se añadió *m*-CPBA (4,34 g, 17,6 mmol) en tres porciones y la mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio 1 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se volvió a lavar con una solución acuosa de tiosulfato de sodio 1 M, solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó con MgSO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-30% en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H).

Etapa B: 1,1-Dióxido de 5-bromo-2,3-dihidro-1-benzotiofeno-3-ol

20 1,1-Dióxido de 5-bromo-1-benzotiofeno (100 mg, 0,41 mmol) se suspendió en una solución acuosa de hidróxido sólido 1 N (2,0 ml), se calentó a 100 °C en un microondas, y se dejó en agitación durante 15 minutos. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de diluir la mezcla con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se utilizó sin purificación adicional. EMBR (ESI) calc. para C₈H₇BrO₃S [M+Na]⁺: 285, Encontrado: 285.

25

Esquema 16
Compuesto intermedio 16



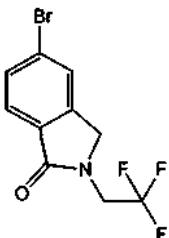
30

5-Bromo-2,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

35 5-Bromo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (150 mg, 0,71 mmol) se disolvió en DMF (3,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. NaH (85 mg, 2,1 mmol, dispersión al 60% en aceite) se añadió cuidadosamente en dos porciones, y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 15 minutos antes de añadir Mel (151 mg, 1,06 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir agua (10 ml) cuidadosamente. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-20% en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

40 EMBR (ESI) calc. para C₁₁H₁₂BrNO [M+H]⁺: 254, Encontrado: 254.

Esquema 17
Compuesto intermedio 17



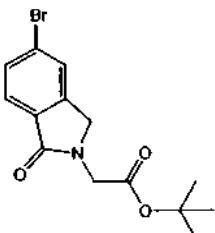
5

5-Bromo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

5-Bromo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (100 mg, 0,47 mmol) se disolvió en DMF (4,7 ml) y se agitó a 0 °C. Se añadió NaH (38 mg, 0,94 mmol, dispersión al 60% en aceite) cuidadosamente en dos porciones, y la mezcla resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 15 minutos antes de añadir trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (110 mg, 0,47 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos antes de añadir cuidadosamente una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-20% en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₀H₇BrF₃NO [M+H]⁺: 294, Encontrado: 294.

Esquema 17
Compuesto intermedio 18

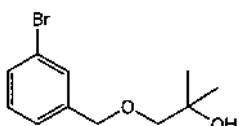
20



(5-Bromo-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo

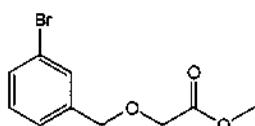
25 5-Bromo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (100 mg, 0,47 mmol) se disolvió en DMF (4,7 ml) y se agitó a 0 °C. NaH (38 mg, 0,94 mmol, dispersión al 60% en aceite) se añadió cuidadosamente en dos porciones, y la mezcla resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 15 minutos antes de añadir bromoacetato de *terc*-butilo (92 mg, 0,47 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos antes de añadir cuidadosamente una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-20% en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₄H₁₆BrNO₃ [M+Na]⁺: 348, Encontrado: 348.

Esquema 5
Compuesto intermedio 19



35

1-[(3-Bromobencil)oxi]-2-metilpropan-2-ol



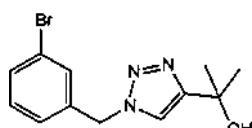
Etapa A: [(3-Bromobencil)oxi]acetato de metilo

Hidroxiacetato de metilo (0,80 g, 8,8 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se dejó en agitación a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió NaH (0,40 g, 9,6 mmol, dispersión al 60% en aceite) en porciones durante aproximadamente 5 minutos. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió 1-bromo-3-(bromometil)benceno (2,0 g, 8,0 mmol) se añadió en una sola porción y la mezcla resultante se calentó a 40 °C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,53-7,50 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,30-7,17 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

Etapa B: 1-[(3-Bromobencil)oxi]-2-metilpropan-2-ol

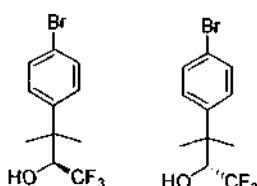
[(3-Bromobencil)oxi]acetato de metilo (2,0 g, 7,7 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se dejó en agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (7,7 ml, 23 mmol, 3,0 M en THF). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas antes de inactivar la reacción con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 2-70% en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 1,21 (s, 6H).

Esquema 4
Compuesto intermedio 20

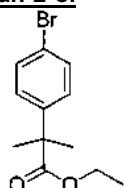
**Etapa A-B: 2-[1-(3-Bromobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propan-2-ol**

A una solución de 1-bromo-3-(bromometil)benceno (5,0 g, 20 mmol) en DMSO (40 ml) se añadió azida sódica (1,3 g, 20 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas antes de diluirse con agua y se extrajo con éter dietílico (2 x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en ¹BuOH (65 ml) y agua (39 ml) y a esta mezcla se añadió 2-metilbut-3-in-2-ol (2,3 g, 27 mmol) y después una solución de sulfato pentahidrato de cobre(II) (0,26 g, 1,0 mmol) en agua (10 ml) seguido de una solución de ascorbato de sodio (0,83 g, 4,2 mmol) en agua (8 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas antes de diluirse con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se utilizó sin purificación adicional. EMBR (ESI) calc. para C₁₂H₁₄BrN₃O [M+H]⁺: 296, Encontrado: 296.

Esquema 7
Compuesto intermedio n.º 21-1 y 21-2



45

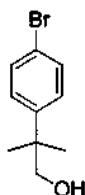
(S o R)-3-(4-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol

50

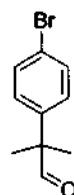
Etapa A: 2-(4-Bromofenil)-2-metilpronanoato de etilo

A una solución agitada de 2-(4-bromofenil)acetato de etilo (10 g, 41 mmol) en THF(80 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro sódico (4,9 g, 60%, 123 mmol) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos antes de la adición de yodomo tano (17 g, 123 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más antes de inactivar la reacción con una solución saturada de NH₄Cl (20 ml) a 0 °C. La solución se extrajo con EtOAc(3x100 ml). La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 1-2% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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 (s, 6H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 271, 273.

**15 Etapa B: 2-(4-Bromofenil)-2-metilpronan-1-ol**

A una solución de 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanoato (8,9 g, 33 mmol) en THF(100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió LiAlH₄ (1,6 g, 43 mmol) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora antes de la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml). La mezcla se extrajo a continuación con EtOAc (3x80 ml). La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice con EtOAc al 2-5% en hexano para proporcionar 2-(4-bromofenil)-2-metilpropan-1-ol en forma de un aceite incoloro. EM ESI: [M+H]⁺ m/z 229, 231; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).



25

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

A una solución agitada de 2-(4-bromofenil)-2-metilpropan-1-ol (10 g, 44 mmol) en diclorometano (80 ml) se añadió PCC (14 g, 65 mmol) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y a continuación se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 1-2% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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).

35

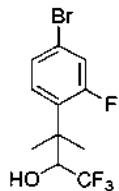
Etapa D: (S o R)-3-(4-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol

A una solución de 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanal (5,7 g, 25 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (7,1 g, 50 mmol) en THF(60 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de TBAF (0,66 g, 2,5 mmol) en THF(10 ml) gota a gota a -30 °C. La solución resultante se agitó a -30 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora más antes de la adición de una solución acuosa de HCl 1 N (20 ml). La mezcla se agitó intensamente a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se extrajo con EtOAc (3x100 ml). La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 2-4% en hexano) para proporcionar (S y R)-3-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol en forma de un aceite de color amarillo claro. La mezcla racémica se resolvió mediante HPLC preparativa quiral (Chiralpak IA, 2*25 cm; Fase móvil: etanol al 5% en hexano) para proporcionar los dos compuestos del título enantiopuros.

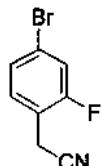
Compuesto intermedio n.^o 21-1: 1º pico a eluir: (S o R)-3-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 2,08 (a, 1H), 1,44 (s, 6H). EM CG: [M]⁺ m/z 295, 297.

Compuesto intermedio n.^o 21-2: 2º pico a eluir: (S o R)-3-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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). EM CG: [M]⁺ m/z 295, 297.

Esquema 8
Compuesto intermedio 22

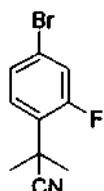


5 **(S y R)-3-(4-Bromo-2-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol**



Etapa A: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo

10 Una solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (20 g, 74 mmol) y cianuro potásico (10 g, 150 mmol) en etanol (150 ml) y agua (30 ml) se agitó a 70 °C durante 1 hora. La solución resultante se diluyó con agua (50 ml), y después se extrajo con EtOAc (3x200 ml). La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 2-5% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 - 7,22 (m, 3H), 3,74 (s, 2H). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 214.

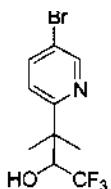


20 **Etapa B: 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo**

A la solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (6,0 g, 28 mmol) en THF(80 ml) se añadió hidruro sódico (3,4 g, 60%, 140 mmol) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos antes de la adición de yodometano (12 g, 83 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más antes de

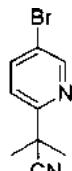
25

Esquema 9
Compuesto intermedio 23



30

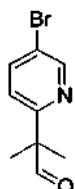
(S y R)-3-(5-Bromopiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol



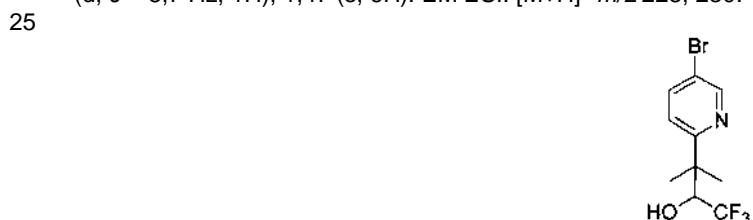
35

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 una atmósfera de nitrógeno se añadió NaHMDS (12 ml, 23 mmol, 2,0 M en THF) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x30 ml). La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 1-3% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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). MS ESI [M+H]⁺ m/z 225, 227.

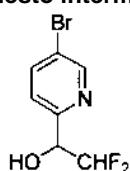
**Etapa B: 2-(5-Bromopiridin-2-il)-2-metilpropanal**

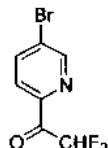
A una solución de 2-(5-bromopiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (2,0 g, 8,9 mmol) en diclorometano (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió DIBAL-H (12,4 ml, 12,4 mmol, 1,0 M en THF) gota a gota a -30 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de la adición de una solución acuosa de HCl 2 N (10 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, la solución se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ a pH 8-9, y después se extrajo con EtOAc (3x20 ml). La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 2-4% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 228, 230.

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

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 THF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió la solución de TBAF (230 mg, 0,88 mmol) en THF (5 ml) gota a gota a -30 °C. La solución resultante se agitó a -30 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora más antes de la adición del segundo lote de TBAF (1,1 g, 4,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, a continuación, la solución de reacción se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con EtOAc (3x15 ml). La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 2-5 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 298, 300.

Esquema 10
Compuesto intermedio 24

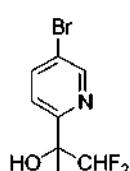


(S y R)-1-(5-Bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroetanol**5 Etapa A: 1-(5-Bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroetanona**

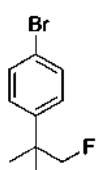
A la solución de 2,5-dibromopiridina (16 g, 67 mmol) en tolueno (150 ml) se añadió n-BuLi (27 ml, 67 mmol) gota a gota a -78 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora antes de la adición de 2,2-difluoroacetato (10 g, 80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se diluyó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (80 ml) a 0 °C, y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 5-10% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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).

15 Etapa B: 1-(5-Bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroetanol

A una solución de 1-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroetanona (1,0 g, 4,2 mmol) en metanol (10 ml) se añadió NaBH₄ (180 mg, 4,6 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 ml) a 0 °C. El metanol se eliminó al vacío, y la solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera, se secó con 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 sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1H), 7,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,89 (dt, J = 54,4, 3,9 Hz, 1H), 4,92 - 4,84 (m, 1H), 4,52 (a, 1H).

**25 Esquema 10
Compuesto intermedio 25****30 (S y R)-2-(5-Bromopiridin-2-il)-1,1-difluoropronan-2-ol**

A una solución de 1-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroetanona (1,5 g, 6,4 mmol) en THF (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió MeMgBr (3,2 ml, 9,6 mmol, 3,0 M en THF) gota a gota a -15 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 10 minutos, y después se extrajo con EtOAc (3x20 ml). La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 1-3 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

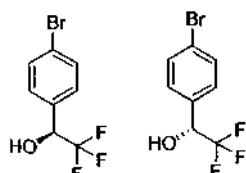
**40 Esquema 11
Compuesto intermedio 26****45 1-Bromo-4-(1-fluoro-2-metilpronpan-2-il)benceno**

2-(4-bromofenil)-2-metilpropan-1-ol (500 mg, 2,182 mmol) se disolvió en diclorometano (7,2 ml) en un vial de 20 ml. A continuación, se añadió lentamente DAST (0,433 ml, 3,27 mmol) a la solución. Se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC mostró la presencia de material de partida. Se añadieron otros 0,5 equiv. de DAST y se

agitó durante 4 horas. A continuación, la TLC mostró el consumo del material de partida. La reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice, y a continuación la columna se secó. Se purificó en un sistema de purificación Teledyne Isco CombiFlash Rf usando un gradiente de EtOAc al 5% en hexanos. El 1-bromo-4-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)benceno se aisló en forma de un líquido transparente. RMN 1 H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,43 - 7,42 (d, 5 2H), 7,10 - 7,09 (d, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

Esquema 10

Compuesto intermedio n.^o 27-1 y n.^o 27-2



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

15 4'-Bromo-2,2,2-trifluoroacetofenona (3,00 ml, 19,8 mmol) se agitó en MeOH (66 ml) a 0 °C. Se añadió boro hidruro sódico (0.748 g, 19,8 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas, a continuación se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a continuación con salmuera, se secó con MgSO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC (eluyendo con EtOAc al 5% en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para dar como resultado una mezcla racémica del compuesto del título. El residuo racémico se resolvió mediante purificación quiral SFC (Chiral Technology OJ-H 2,1 X 25 cm, columna de 5 μm; eluyendo con alcohol isopropílico al 5% en CO₂).

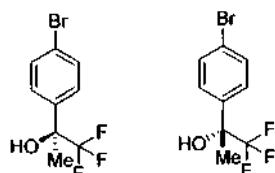
Compuesto intermedio 27-1: 1º pico a eluir; (*S* o *R*)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol

RMN 1 H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 - 7.54 (d, 2H), 7.37 - 7.35 (d, 2H), 5.03 - 4.98 (m, 1H), 2.79 (s a, 1H).

Compuesto intermedio 27-2: 1º pico a eluir; (*S* o *R*)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol. RMN ^1H (500 MHz, CDCl₃) 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 10

Compuesto intermedio n.^o 28-1 y n.^o 28-2



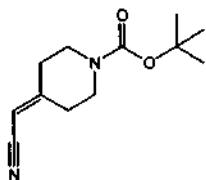
(S or R)-2-(4-Bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

35 4'-Bromo-2,2,2-trifluoroacetofenona (1,80 ml, 11,9 mmol) se agitó en THF (60 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón. Se añadió bromuro de metilmagnesio (19,8 ml, 59,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-25% en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para dar como resultado una mezcla racémica del compuesto del título. El residuo racémico se resolvió mediante purificación quiral SFC (Chiral Technology AZ-H 2,1 X 25 cm, columna de 5 μM, eluyendo con metanol al 5%).

Compuesto intermedio 28-1: 0.10 pico a eluir; (*S* o *R*)-2-(4-Bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol. RMN ^1H (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).

Compuesto intermedio 28-2: 1^o pico a eluir; (S o R)-2-(4-Bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,53 - 7,52 (d, 2H), 7,46 - 7,45 (d, 2H), 2,64 (s a, 1H). 176 (s, 3H).

Esquema 19
Compuesto intermedio n.^o 29-1



5

4-(Cianometilideno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A un matraz de fondo redondo de tres bocas provisto de una barrita agitadora magnética se añadió *terc*-butóxido de potasio (263 ml, 263 mmol, 1,0 M en THF) y THF (200 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de (cianometil)fosfonato de dietilo (43,7 ml, 276 mmol) lentamente mediante una jeringa. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 10 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con una adición gota a gota de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 g, 251 mmol) en THF (150 ml) durante 30 minutos. Después de la adición, la mezcla se mantuvo a 0 °C durante 20 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (800 ml) y se extrajo con EtOAc (700 ml x2). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 5,19 (s, 1H), 3,48-3,53 (m, 4H), 2,56 (t, J = 5,4Hz, 2H), 2,33 (t, J = 5,4Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

20

La TABLA 4 desvela los Compuestos intermedios del 29-2 al 29-18 que se prepararon de acuerdo con Esquema n.^o 19 siguiendo procedimientos similares a los descritos para el Compuesto intermedio n.^o 29-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

25

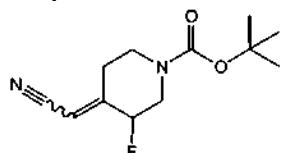
TABLA 4:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺ o RMN ¹ H δ (ppm)
29-2		(2E y Z)-4-metilpent-2-enonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 1:1 E:Z δ 6,68 (dd, J = 16,4, 6,6, 1H), 5,27 - 5,23 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,8, 6H); RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 6,31 - 6,24 (m, 1H), 5,18 (d, J = 10,9, 1H), 1,77 - 1,64 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,6, 6H).
29-3		(2E y Z)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 1:1 E:Z δ 6,70 (d, J = 16,6, 1H), 5,20 (d, J = 12,3, 5,20, 1H), 1,22 (s, 9H); RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 6,32 (d, J = 12,3, 1H), 5,22 (d, J = 16,6, 1H), 1,05 (s, 9H).
29-4		(2E y Z)-5,5-dimethylhex-2-enonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 1:1 E:Z δ 6,72 (dt, J = 15,9, 7,9, 1H), 5,30 (td, J = 15,2, 1,49, 1H), 2,08 (dd, J = 7,9, 1,3, 2H), 0,91 (s, 9H). RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 6,53 (dt, J = 11,0, 8,0, 1H), 5,37 (td, J = 11,0, 1,1, 1H), 2,30 (d, J = 8,0, 2H), 2, 0,95 (s, 9H).
29-5		(2E y 2Z)-3-ciclopropilprop-2-enonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 5:3 E:Z δ 6,10-6,04 (m, 1H), 5,30 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,04-0,92 (m, 4H); RMN ¹ H (600 MHz, EDCl ₃): δ 5,74 (t, J = 10,6, 1H), 5,12 (d, J = 10,6Hz, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 0,65-0,58 (m, 4H).

29-6		(2E y Z)-3-ciclopropilbut-2-enonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 3:1 E:Z δ 5,09-5,07 (m, 1H), 1,82-1,81 (m, 3H), 1,53 (t, J = 1,1, 1H), 0,87 - 0,81 (m, 2H), 0,70 - 0,65 (m, 2H); RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 5,07-5,06 (m, 1H), 2,17 - 2,11 (m, 1H), 1,59-1,54 (m, 3H), 0,94 - 0,88 (m, 2H), 0,78-0,74 (m, 2H).
29-7		(2E y Z)-3-ciclobutylprop-2-enonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 1:1 E:Z δ 6,78 (dd, J = 16,3, 6,8, 1H), 5,21 (dd, J = 16,3, 1,5, 1H), 2,30-1,85 (m, 7H); RMN ¹ H (600 MHz, EDCl ₃): δ 6,53 (dd, J = 10,8, 9,4, 1H), 5,12 (dd, J = 10,9, 0,8, 1H), 2,30-1,85 (m, 7H).
29-8		(2E y 2Z)-3-ciclopentilprop-2-enonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, EDCl ₃): 4:5 E:Z δ 6,68-6,64 (m, 1H), 5,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 1,96-1,28 (m, 8H); RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 6,34 (t, J = 10,6, 1H), 5,18 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,04-2,94 (m, 1H), 1,96-1,28 (m, 8H).
29-9		(2E y 2Z)-3-(tetrahydrofuran-3-il)prop-2-enonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 1:1 E:Z δ 6,63 (dd, J = 16,3, 8,8, 1H), 6,39 (t, J = 10,5, 1H), 5,40 - 5,35 (m, 1H), 5,31 (d, J = 10,8, 1H), 3,97-3,87 (m, 4H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,27-2,27 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 2H).
29-10		(2E y 2Z)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)prop-2-enonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, EDCl ₃): 1:1 E:Z δ 6,64 (dd, J = 16,5, 6,6, 1H), 5,29 (dd, J = 16,5, 1,6, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 4H), 1,56-1,43 (m, 4H); RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 6,28 (dd, J = 10,8, 9,8, 1H), 5,27-5,25 (m, 1H), 3,99-3,93 (m, 4H), 3,42 (dt, J = 34,3, 11,8, 2,2, 4H), 2,43-2,33 (m, 1H).
29-11		(2E y 2Z)-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)prop-2-enonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): E:Z 3:5 δ 6,58 (dd, J = 16,5, 7,3, 1H), 5,36 (dd, J = 16,5, 1,4, 1H), 3,88-1,44 (m, 9H); RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 6,37 (t, J = 10,5 1H), 5,33 (dd, J = 11,0, 0,6, 1H), 3,88-1,44 (m, 9H).
29-12		(2E y 2Z)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)but-2-enonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): E:Z 1:1 δ 6,66 (dt, J = 16,2, 7,6, 1H), 5,33 (td, J = 16,3, 1,5, 1H), 3,97-3,89 (m, 8H), 2,18-2,14 (m, 2H), 1,78-1,54 (m, 1H); RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 6,48 (td, J = 10,9, 7,8, 1H), 5,37 (td, J = 10,9, 1,2, 1H), 3,38-3,31 (m, 8H), 2,37 (t, J = 7,3, 2H), 1,78-1,54 (m, 1H).

29-13		4-[(E y Z)-2-Cianoetenil]piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 18:5 E:Z δ 6,70-6,62 (m, 1H), 5,36-5,28 (m, 1H), 4,25-4,05 (m, 2H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,38-1,20 (m, 2H); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6,28 (t, $J = 10,4$, 1H), 5,29 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,25-4,00 (m, 2H), 2,90-2,70 (m, 3H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,43-1,30 (m, 2H).
29-15		terc-butil 3-(cianometilideno)azetidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ^1H (600 MHz, EDCl_3): δ 5,38-5,35 (m, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,61-4,58 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).
29-16		3-[(E y Z)-2-cianoetenil]pirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): E:Z 4:1 δ 6,37 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,70-2,86 (m, 5H), 2,20-2,00 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,43 (s, 9H); RMN ^1H (600 MHz, EDCl_3): δ 6,68-6,60 (m, 1H), 5,35 (dd, $J = 16,4$, 1,2 Hz, 1H), 3,70-2,86 (m, 5H), 2,20-2,00 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).
29-17		4-[(1E y Z)-1-cianoprop-1-en-2-il]piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 251, Encontrado 195 ($\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8$)
29-18		4-[(E y Z)-2-cianoetenil]-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 255, Encontrado 199 ($\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8$)

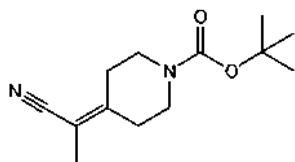
Esquema 19
Compuesto intermedio 30



5 **(4E y 4Z)-4-(Cianometilideno)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de NaH (0,27 g, 6,6 mmol, 60% en aceite mineral) en DMF (10 ml) se añadió (cianometil)fosfonato de dietilo (1,5 g, 6,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir 3- fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,70 g, 3,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora antes de inactivar la reacción con agua y la mezcla se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para $(\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_2)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 241, encontrado 241.

Esquema 19
Compuesto intermedio 31



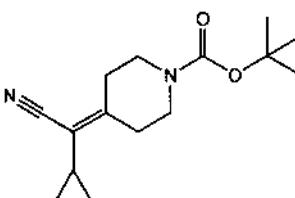
5

4-(1-Cianoethylideno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de Mel (1,42 g, 10 mmol) en DMF se añadió NaH (0,40 g, 10 mmol, 60% en aceite mineral), seguido de (cianometil)fosfonato de dietilo (2,35 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se añadió otro lote de NaH (0,40 g, 10 mmol, 60% en aceite mineral), seguido de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos antes de inactivar la reacción con agua y la mezcla se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para $C_{13}H_{21}N_2O_2 [M+H]^+$ 237, encontrado 237.

15

Esquema 19
Compuesto intermedio 32



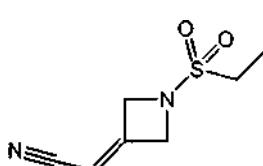
20

4-[Ciano(ciclopropil)methylideno]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

4-Oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 10 mmol) y ciclopropilacetonitrilo (0,97 g, 12 mmol) se disolvieron en THF (20 ml), se calentó a reflamo, y se dejó en agitación durante 3 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EMBR (ESI) calc. para $C_{15}H_{23}N_2O_2 [M+H]^+$ 263, encontrado 263.

30

Esquema 20
Compuesto intermedio 33

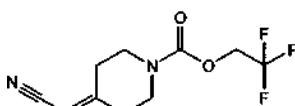


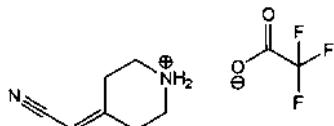
Etapa A-B. [1-(Etilsulfonil)azetidin-3-ilideno]acetonitrilo

35 3-(Cianomethylideno)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 26 mmol) se disolvió en HCl 4 M en dioxano (25,7 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a sequedad al vacío, después se disolvió en DCM (30,0 ml) y se enfrió a -10 °C. Se añadió DIPEA (11,6 g, 90,0 mmol) seguido de cloruro de etanosulfonilo cloruro (5,0 g, 39 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 7 horas antes de diluir la mezcla con agua, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 5-70% en heptano). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para $C_7H_{10}N_2O_2S [M+H]^+$: 187, Encontrado: 187.

45

Esquema 20
Compuesto intermedio 34



4-(Cianometileno)piperidina-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroacetilo5 **Etapa A. Trifluoroacetato de 4-(cianometilideno)piperidinio**

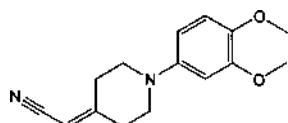
4-(Cianometileno)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 22 mmol) se disolvió en DCM (75,0 ml). Se añadió TFA (8,70 ml, 112 mmol), y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2[\text{M}+\text{H}]^+$: 123, Encontrado: 123.

10 **Etapa B. 4-(Cianometileno)piperidina-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroacetilo**

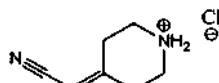
15 2,2,2-Trifluoroetanol (1,6 ml, 22 mmol) y TEA (6,2 ml, 45 mmol) se disolvieron en MeCN (200 ml). Se añadió carbonato de N,N-disuccinimidilo (8,6 g, 34 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. A continuación se añadió trifluoroacetato de 4-(cianometilideno)piperidinio (5,3 g, 23 mmol) en DMSO (10 ml), seguido de TEA (6,2 ml, 45 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y agua. La capa orgánica se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH 0-5% en DCM) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$: 249, Encontrado: 249.

20 **Esquema 20**
Compuesto intermedio n.º 35-1

25

[1-(3,4-Dimetoxifenil)piperidin-4-ilideno]acetonitrilo

30

**Etapa A: Cloruro de 4-(cianometilideno)piperidinio**

35 4-(Cianometilideno)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 g, 90 mmol) se disolvió en HCl 4 M en dioxano y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.
EMBR (ESI) calc. para $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2[\text{M}+\text{H}]^+$: 123, Encontrado: 123.

40 **Etapa B: [1-(3,4-Dimetoxifenil)piperidin-4-ilideno]acetonitrilo**

40 En un tubo sellado herméticamente, cloruro de 4-(cianometilideno)piperidinio (16 mg, 0,10 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 mg, 0,015 mmol), X-Phos (20 mg, 0,020 mmol), 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno (33 mg, 0,15 mmol), y Cs_2CO_3 (98 mg, 0,30 mmol) se suspendieron en *t*-BuOH (0,5 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 minutos, el matraz de reacción se tapó, y se calentó a 90 °C durante 12 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DMF/MeCN (1,0 ml, 50:50). A esta mezcla, se añadió DMT soportado sobre gel de sílice (0,50 mmol, 0,57 mmol/g) seguido de isocianato soportado sobre gel de sílice (0,15 mmol, 1,33 mmol/g). La mezcla resultante se agitó a continuación a 50 °C durante 4 horas. A continuación, la mezcla se hizo pasar a través de un filtro de jeringa de nailon (0,45 µm), y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. El residuo en bruto se usó sin purificación adicional.
50 EMBR (ESI) calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$: 259, Encontrado: 259.

La TABLA 5 representa gráficamente los compuestos intermedios de 35-2 al 35-3 que se prepararon de acuerdo con el Esquema n.º 20 siguiendo procedimientos similares a los descritos para los Compuestos intermedios n.º 35-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

55

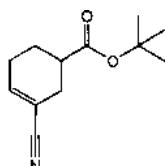
TABLA 5:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
35-2		[1-(isoquinolin-5-il)piperidin-4-ilideno]acetonitrilo	Calc. 250, Encontrado 250
35-3		[1-(isoquinolin-8-il)piperidin-4-ilideno]acetonitrilo	Calc. 250, Encontrado 250

Esquema 21

Compuesto intermedio n.º 36-1

5

3-Cianociclohex-3-eno-1-carboxilato de terc-butilo10 Etapa A-C: 3-Cianociclohex-3-eno-1-carboxilato de terc-butilo

3-Oxociclohexanocarboxilato de terc-butilo (1,35 g, 6,81 mmol) se recogió en agua (11,4 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió metabisulfito de sodio (0,75 g, 3,9 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 40 minutos. Se añadió dietil éter (11,4 ml), seguido de cianuro potásico (0,70 g, 11 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación intensa durante 1 hora antes de repartirse entre éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo, usado sin purificación adicional, se disolvió en DCM (22,0 ml). Se añadió DIPEA (1,07 g, 8,26 mmol), y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo cloruro (0,69 g, 6,1 mmol) y la mezcla resultante se mantuvo a 0 °C durante 20 minutos y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhídrico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo, usado sin purificación adicional, se disolvió en piridina (13,6 ml) y se calentó a 95 °C durante 20 horas. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-45% en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 6,63-6,58 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,36-2,16 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

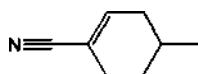
La TABLA 6 representa gráficamente los compuestos intermedios de 36-2 a 36-4 que se prepararon de acuerdo con Esquema n.º 21 siguiendo procedimientos similares a los descritos para el Compuesto intermedio n.º 36-1, lo que 30 puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 6:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del Compuesto	RMN ¹ H δ (ppm)
36-2		3-cianociclohex-3-ene-1-carboxilato de metilo	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ 6,66-6,60 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,52-2,44 (m, 2H), 2,40-2,18 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 1H).

36-3		4-(4-cianociclohex-3-en-1-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 6,53-6,50 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,58 (d a, J = 19,9 Hz, 1H), 2,48 - 2,27 (d a, J = 19,2 Hz, 2H), 2,03 (ddc, J = 19,3, 8,0, 3,6, 1H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).
36-4		4-ciano-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	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 21
Compuesto intermedio n.^o 37-1



4-Metilciclohex-1-eno-1-carbonitrilo

Etapa A-B: 4-Metilciclohex-1-eno-1-carbonitrilo

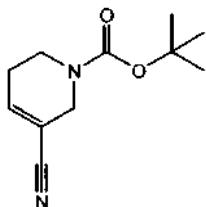
- 10 Se añadió 4-metilciclohexanona (1,0 g, 8,9 mmol) a una solución agitada de agua (8,9 ml) que contenía metabisulfito sódico (0,98 g, 5,2 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15-30 minutos antes de añadir éter dietílico (8,9 ml) seguido de cianuro potásico (0,91 g, 14 mmol). La mezcla bifásica se agitó intensamente durante al menos 30 minutos antes de separar las capas, y la capa orgánica se lavó con agua, seguido de salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío (baño de agua a 23 °C) para proporcionar 4-metil-1-hidroxiciclohexanocarbonitrilo en forma de un residuo en bruto, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. El residuo en bruto (0,50 g, 3,6 mmol) se combinó con piridina (18,3 ml, 226 mmol) y POCl₃ (1,34 ml, 14,4 mmol) en un microondas vial y se precintó. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de refugio durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico, y se lavó con una solución acuosa de HCl 2 N saturada de cloruro sódico (3 x). La capa orgánica se secó con MgSO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío (baño de agua a 23 °C) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 6,59-6,56 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 3H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,6, 3H).
- 15
- 20
- 25 La TABLA 7 representa gráficamente los compuestos intermedios 37-2 y 37-3 que se prepararon de acuerdo con el Esquema n.^o 21 siguiendo procedimientos similares a los descritos para los Compuesto intermedio n.^o 37-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 7:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del Compuesto	RMN ¹ H δ (ppm)
37-2		4-cianociclohex-3-eno-1-carboxilato de metilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 6,61-6,57 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H).
37-3		4,4-dimetilciclohex-1-eno-1-carbonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 6,55-6,52 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 2H), 1,96-1,91 (m, 2H), 1,41 (t, J = 6,4, 2H), 0,91 (s, 6H).

30

Esquema 22
Compuesto intermedio 38

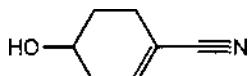


5

Etapas A-B: 5-Ciano-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

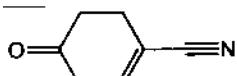
Una solución de n-butil litio (2,8 ml, 7,0 mmol, 2,5 M en hexanos) se añadió a una solución de diisopropilamina (1,0 ml, 7,0 mmol) en THF (10,0 ml) a -78 °C. El baño de refrigeración se retiró durante 15 minutos, y a continuación, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 °C. Una solución de 3-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 5,0 mmol) en THF (6 ml) se añadió a la solución enfriada de LDA gota a gota durante 5 minutos, se mantuvo durante 15 minutos, y a continuación se añadió N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (2,4 g, 6,0 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos, y a continuación el baño de refrigeración se retiró. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos tras retirar el baño de enfriamiento, y a continuación se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de éter dietílico al 0-20% en hexanos) para proporcionar 5-[(trifluorometil)sulfonil]oxi-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo como el segundo regioisómero que eluye. Una porción del producto (123 mg, 0,371 mmol) se combinó con cianuro de cinc (52 mg, 0,45 mmol), Pd(PPh₃)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 °C durante 20 minutos. Después de enfriar a 23 °C, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 0-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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 23
Compuesto intermedio 39



30

4-Hidroxyciclohex-1-eno-1-carbonitrilo



35

Etapa A: 4-Oxociclohex-1-eno-1-carbonitrilo

En un tubo sellado herméticamente, [(3E)-4-metoxibuta-1,3-dien-2-yloxi](trimetilsilano) (5,65 ml, 29,0 mmol) y acrilonitrilo (1,91 ml, 29,0 mmol) se combinaron en benceno (9,67 ml), se calentó a refluro, y se dejó en agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente, y los compuestos volátiles se eliminaron al vacío (baño de agua a 23 °C). El residuo se agitó en una mezcla de una solución acuosa de HCl 1 N (29,0 ml, 29,0 mmol) y THF (9,7 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua desionizada (2 x) y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío (baño de agua a 23 °C). El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de hexanos 0-50% en acetona). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío (baño de agua a 23 °C) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 6,68 (tt, J = 4,0, 1,5, 1H), 3,05 (dt, J = 4,3, 2,2, 2H), 2,71 (tc, J = 6,9, 1,9, 2H), 2,61-2,53 (t, J = 6,9, 2H).

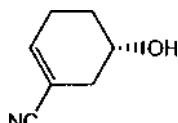
50

Etapa B: 4-Hidroxyciclohex-1-eno-1-carbonitrilo

A una solución agitada de 4-oxociclohex-1-eno-1-carbonitrilo (170 mg, 1,40 mmol) en MeOH (2,3 ml) a -78 °C se añadió cloruro de cerio (III) (484 mg, 1,96 mmol) en MeOH (4,7 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 5 minutos a -78 °C antes de añadir NaBH₄ (48 mg, 1,3 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 20 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 30 minutos, la mezcla de

reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (3 x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y se concentró al vacío (baño de agua a 23 °C) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 6,50 (tt, $J = 3,9, 1,8, 1\text{H}$), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (cd, $J = 11,4, 4,5, 1\text{H}$), 2,50 (d a, $J = 19,2, 1\text{H}$), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H).

5 **Esquema 24
Compuesto intermedio 40**



10

(R o S)-5-Hidroxiciclohex-1-enocarbonitrilo

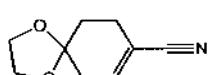
15 **Etapa A: (R o S)-3-Cianociclohex-3-en-1-il propionato**

A un matraz de 2 l que contenía una mezcla racémica de 5-hidroxiciclohex-1-eno-1-carbonitrilo (151 g, 1,22 mol), propionato de vinilo (147 g, 1,47 mol) y MTBE (1,5 l) se añadió la enzima AMANO Lipase PS de Burlholderiacapacia (20 g, Sigma-Aldrich). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se enjuagó con MTBE. El filtrado se concentró al vacío para retirar tanto el disolvente como el propionato de vinilo que no había reaccionado. El residuo se diluyó con salmuera (1,5 l) y se extrajo con hexanos (1000 ml +600 ml x3 respectivamente). La combinación de extractos orgánicos se lavó con H_2O (400 ml x5), después se secó con Na_2SO_4 anhídrico, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

25 **Etapa B: (R o S)-5-Hydrozyciclohex-1-enocarbonitrilo**

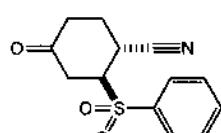
A una solución de (R o S)-3-cianociclohex-3-en-1-il propanoato (210 g, 1,17 mol) en THF/EtOH 1:1 (2 l) a 0 °C se añadió una solución acuosa de NaOH 3 M (586 ml, 1,76 mol) gota a gota mediante un embudo de adición durante 30 minutos. Después de la adición, La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó cuidadosamente con una solución acuosa de HCl 3 M (195 ml), se concentró para eliminar la mayoría de THF/EtOH. La mezcla resultante se diluyó con salmuera (1,5 l) y se extrajo con EtOAc (1,2 l, después 600 ml x 4). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera (200 ml x2). La capa acuosa se extrae de nuevo con EtOAc (200 ml x 2), y la combinación de extractos orgánicos se secó con Na_2SO_4 anhídrico y se concentró al vacío para dar el compuesto del título enantioméricamente enriquecido (HPLC quiral: 98,4% ee). Los datos de RMN ^1H fueron coherentes como lo indicado en la bibliografía para una mezcla racémicas de 5-hidroxiciclohex-1-enocarbonitrilo.

40 **Esquema 25
Compuesto intermedio 41**



40

1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-7-eno-8-carbonitrilo



45

Etapa A-C: (1R,2S y 1S,2R)-4-Oxo-2-(fenilsulfonil)ciclohexanocarbonitrilo

50 La sal sódica del ácido bencenosulfínico (9,4 g, 57 mmol) se disolvió en una mezcla de agua (18,3 ml) y ácido acético (9,1 ml). Se añadió 2-cloroprop-2-enonitrilo (4,6 ml, 57 mmol), seguido de MeOH (18,3 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 10 minutos antes de recogerse el producto sólido por filtración y enjuagarse con una cantidad mínima de agua. La mayoría del sólido se filtró junto con el enjuagado, y por tanto todo el material se enjuagó a través del filtro. El filtrado se extrajo con DCM (2 x) y la combinación de capas orgánicas se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-cloro-3-(fenilsulfonil)propanonitrilo en forma de un residuo en bruto. El 2-cloro-3-(fenilsulfonil)propanonitrilo (6,1 g, 27 mmol) en bruto se disolvió en cloroformo (41 ml), se enfrió en un baño de hielo con sal y se agitó antes de añadir TEA (3,7 ml, 27 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante

20 minutos. La mezcla de reacción se lavó a continuación secuencialmente con una solución acuosa diluida de HCl 1 N, seguido por una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío (baño de agua a 23 °C) para proporcionar (2E y 2Z)-3-(fenilsulfonil)prop-2-enonitrilo en forma de un residuo en bruto (4,9 g, 25,5 mmol) y (buta-1,3-dien-2-iloxi)(trimetil)silano (4,2 g, 29,3 mmol) se calentaron a refljo juntos en benceno (63,8 ml) en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Despues, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar una mezcla oleosa de los aductos intermedios. El residuo se disolvió en una solución acuosa de ácido acético (80%) y se dejó en agitación. Despues de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x). La combinación de extractos orgánicos se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM. Un sólido precipitó de la solución y se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título.

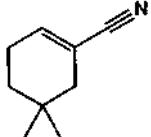
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (d, J=7,7, 2H), 7,74 (t, J=7,4, 1H), 7,63 (t, J=7,8, 2H), 3,81 (c, J=4,4, 1H), 3,68 (c, J=4,8, 1H), 2,76 (dd, J=16,5, 6,3, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,62 (dd, J=11,4, 4,5, 1H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,25 (dc, J=14,3, 4,9, 1H).

15 Etapa D-E: 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-7-eno-8-carbonitrilo

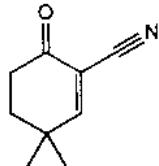
A un recipiente presurizado se añadió (1R,2S y 1S,2R)-4-oxo-2-(fenilsulfonil) ciclohexanocarbonitrilo (100 mg, 0,380 mmol), benceno (19,0 ml), etilenglicol (0,9 ml, 15,6 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (14 mg, 0,076 mmol). El recipiente se tapó y la mezcla de reacción se calentó a refljo y se dejó en agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de diluirse con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (3 x) y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío (baño de agua a 23 °C) para proporcionar (7S,8R y 7R,8S)-7-(fenilsulfonil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo en forma de un residuo en bruto. Al residuo en bruto (110 mg, 0,358 mmol) se añadió THF (7,1 ml) y terc-butóxido de potasio (137 mg, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de diluirse con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío (baño de agua a 23 °C) para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 6,48 (tt, J=4,0, 1,8, 1H), 3,96 (s, 4H), 2,45 (tq, J=6,6, 2,2, 2H), 2,39 (c, J=3,1, 2H), 1,78 (t, J=6,6, 2H).

30 Compuesto intermedio 42



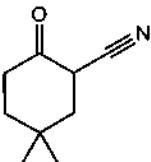
35 Espiro[2.5]oct-5-eno-5-carbonitrilo



Etapa A: 6-Oxospiro[2.5]oct-4-eno-5-carbonitrilo

40 LDA (1,34 ml, 2,69 mmol, 2,0 M en hexanos) se combinó con THF (2,4 ml) y se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se añadió una solución de espiro[2.5]octan-6-ona (0,30 g, 2,4 mmol) en THF (2,4 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 20 min, despues se recogió con una jeringa y se añadió a una mezcla de cianuro de tosilo (0,88 g, 4,8 mmol) en THF (2,4 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 45 min, a continuación se inactivó con NaOH 0,5 M, y se extrajo con EtOAc (2 x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con una solución acuosa de HCl 1 N, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 0-50% en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,02 (s, 1H); 2,60-2,61 (m, 2H); 1,96 (t, J=7,0 Hz, 2H); 1,19-1,21 (m, 4H).

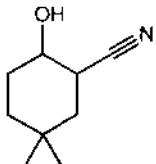
50



Etapa B: 6-Oxospiro[2.5]octano-5-carbonitrilo

6-Oxospiro[2.5]oct-4-eno-5-carbonitrilo (0,16 g, 1,1 mmol) se disolvió en MeOH (11 ml) y se combinó con paladio al 10 % sobre carbón activo (0,12 g, 0,11 mmol). La mezcla resultante se sometió a vacío e H₂ gas (4x) alternantes.

- 5 Después, la mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (50 psi) durante 16 horas. A continuación, la mezcla se sometió a vacío y N₂ gas (4x) alternantes. La mezcla se filtró a través de celite y se enjuagó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. El material se usó sin purificación adicional.



10

Etapa C: 6-Hidroxípiro[2.5]octano-5-carbonitrilo

Una solución de 6-oxospiro[2.5]octano-5-carbonitrilo (130 mg, 0,87 mmol) en THF (4,3 ml) se agitó a temperatura ambiente y se añadió borohidruro de litio (76 mg, 3,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. El material se usó sin purificación adicional.

15

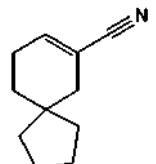
Etapa D: Espiro[2.5]oct-5-eno-5-carbonitrilo

20 A una solución de 6-hidroxípiro[2.5]octano-5-carbonitrilo (110 mg, 0,73 mmol) en DCM (3,6 ml) se añadió DIPEA (190 mg, 1,4 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (92 mg, 0,80 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación se añadió DBU y la agitación continuó durante 16 horas. La mezcla se diluyó cuidadosamente con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con una solución acuosa de HCl 1 N, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. El residuo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

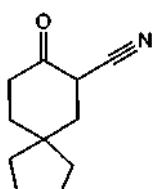
25

Compuesto intermedio 43

30

**Espiro[4.5]dec-7-eno-7-carbonitrilo**

35

Documento EP 2 758 377 B1

40

Etapa A: 8-Oxospiro[4.5]decano-7-carbonitrilo
LDA (1,83 ml, 3,66 mmol, 2,0 M en hexanos) se combinó con THF (3,2 ml) y se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se añadió una solución de espido[4.5]decan-8-ona (0,50 g, 3,3 mmol) en THF (3,2 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 20 min, después se recogió con una jeringa y se añadió a una jeringa y se añadió a una mezcla de cianuro de tisilo (0,59 g, 3,3 mmol) en THF (3,2 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 45 min, a continuación se inactivó con NaOH 0,5 M y se extrajo con EtOAc (2 x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con una solución acuosa de HCl 1 N, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 0-50% en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. El residuo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

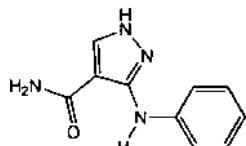
50

Etapa B: Espiro[4.5]dec-7-eno-7-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 8-oxospiro[4.5]decano-7-carbonitrilo de acuerdo con las Etapas C y D del Compuesto intermedio 42 (Espiro[2.5]oct-5-eno-5-carbonitrilo). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 6,60-6,61 (m, 1 H);

5 2,21-2,22 (m, 2H); 2,07 (d, J = 2,7 Hz, 2H); 1,64-1,65 (m, 4 H); 1,49 (t, J = 6,3 Hz, 2H); 1,38-1,41 (m, 4 H).

Esquema 26
Compuesto intermedio n.^o 44-1



10

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

15 3-Amino-1H-pirazol-4-carboxamida (19.8 g, 157 mmol), K₃PO₄ (66.7 g, 314 mmol), bromobenceno (23,2 ml, 220 mmol) y 2-propanol (785 ml) se combinaron en un matraz de fondo redondo que se purgó con una corriente de N₂ gas durante 40 minutos. Se añadieron Pd₂(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 5 minutos más. Despues, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se dejó en agitación bajo una atmósfera de N₂ durante 12 horas. Despues, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 16 horas más. 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 el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite que se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH al 0-10% en DCM). El producto principal, de baja rf, se aisló para proporcionar un sólido oleoso de color marrón. 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.

EMBR (ESI) calc. para C₁₀H₁₀N₄O [M+H]⁺: 203, Encontrado: 203.

20 Los siguientes compuestos intermedios mostrados en la TABLA 8 se prepararon de acuerdo con el Esquema n.^o 26 siguiendo procedimientos similares a los descritos para el Compuesto intermedio n.^o 44-1, lo que puede conseguir 25 una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

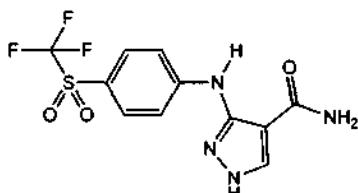
25

30

TABLA 8:

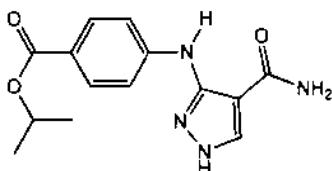
Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
44-2		3-[(4-bromofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 280, Encontrado 280
44-3		3-({4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 303, Encontrado 303

44-4		3-{[3-(1H imidazol-1-ilmetil)fenil]amino}-1H pirazol-4-carboxamida	Calc. 283, Encontrado 283
44-5		3-{[(3-{[4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida}	Calc. 342, Encontrado 342
44-6		3-{[3-(1H-benzotriazol-1-ilmetil)fenil]amino}-1H pirazol-4-carboxamida	Calc. 334, Encontrado 334
44-7		3-{(4-fluorofenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 221, Encontrado 221

Compuesto intermedio 45**3-{(4-[(Trifluorometil)sulfonil]fenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida**

- 5 El compuesto del título, Compuesto intermedio # 45, puede prepararse de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Compuesto intermedio n.º 44-1 usando 3-amino-1H-pirazol-4-carboxamida (0,48 g, 3,8 mmol) y 1-bromo-4-[(trifluorometil)sulfonil]benceno (1,0 g, 3,5 mmol) como materiales de partida. EMBR (ESI) calc. para $C_{17}H_{18}FN_5O_2$ [M+H]⁺: 335, Encontrado: 335.
- 10 Como alternativa, el compuesto del título, Compuesto intermedio # 45, también se puede preparar disolviendo 3-((4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (0,50 g, 1,6 mmol) en ácido acético (5,0 ml) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (0,87 ml, 9,9 mmol, 35% en peso en agua). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 18 horas antes de añadir más cantidad de peróxido de hidrógeno (0,87 ml, 9,9 mmol, 35% en peso en agua) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 8 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó tres veces con una solución acuosa de tiosulfato de sodio con ajuste a pH>8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se recogió, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 15% en DCM). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para $C_{11}H_9F_3N_4O_3S$ [M+H]⁺: 335, Encontrado: 335.

Esquema 26
Compuesto intermedio 46



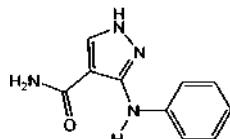
5

Propan-2-il 4-[(4-carbamoyl-1H-pirazol-3-il)aminobenzoato]

Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-propanol (595 ml), y se burbujeó nitrógeno a través del 2-propanol durante 2 horas. Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,63 g, 1,78 mmol) y di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2- il)fosfina (3,43 g, 7,14 mmol), y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Acetato de potasio (17,5 g, 178 mmol), 3-amino-1*H*-pirazol-4-carboxamida (15,0 g, 119 mmol) y 4-bromobenzoato de isopropilo (34,7 g, 143 mmol) se añadieron a continuación, y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 6,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 23 °C, se diluyó con EtOAc (500 ml), y se filtró a través de celite. El filtrado se adsorbió sobre gel de sílice al vacío, y se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 30-90% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289, Encontrado: 289.

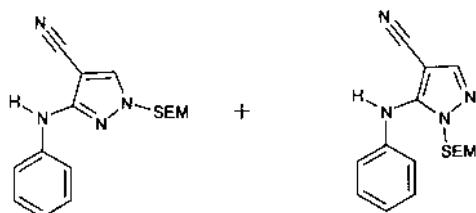
Esquema 27
Compuesto intermedio n.º 44-1

20



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

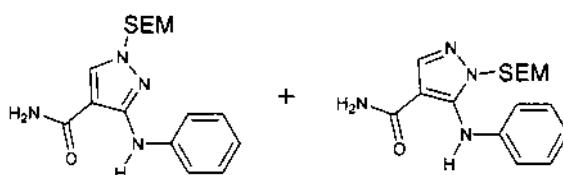
25 El compuesto intermedio n.º 44-1 se puede preparar según los métodos generales descrito en el Esquema n.º 26, véase más arriba. Como alternativa, el compuesto intermedio 44-1 también se puede preparar usando los métodos descritos a continuación.



30

Etapa A: 3-(Fenilamino)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo y 5-(fenilamino)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo

35 A un recipiente de microondas se añadió una mezcla de 3-amino-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (6,0 g, 25 mmol) 4-yodobenceno (3,38 ml, 30,2 mmol), dioxano (100 ml) y CS_2CO_3 (25 g, 76 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno gaseoso durante 5 minutos. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,46 g, 3,78 mmol), y X-Phos (0,60 g, 1,3 mmol) se añadieron a continuación, y la mezcla se tapó y se calentó a 120 °C. Después de calentar durante 16 horas, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se adsorbió sobre gel de sílice al vacío y la mezcla se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 0-50% en hexanos) para proporcionar los compuestos del título. EMBR (ESI) calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 315, Encontrado: 315.



Etapa B: 3-(Fenilamino)-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-carboxamida y 5-(Fenilamino)-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-carboxamida}

A una solución que contenía una mezcla de 3-(fenilamino)-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H pirazol-4-carbonitrilo y 5-(fenilamino)-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H pirazol-4-carbonitrilo (2,46 g, 7,82 mmol) en DMSO (26,1 ml) y EtOH (52,2 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH 5 M (11,0 ml, 54,8 mmol) seguido de la adición gota a gota de H₂O₂ al 30% (11,2 ml, 110 mmol). La mezcla se mantuvo durante 20 minutos antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc (200 ml) y agua (100 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar una mezcla en bruto de los compuestos del título, que se usaron sin purificación adicional. EMBR (ESI) calc. para C₁₆H₂₄N₄O₂Si [M+H]⁺: 333, Encontrado: 333. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (s, 4H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,99 (t, J = 7,4, 2H), 6,92 - 6,81 (m, 2H), 5,54 (s a, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,70 (dd, J = 9,0, 7,7, 2H), 3,50 - 3,40 (m, 2H), 0,99 - 0,90 (m, 2H), 0,84 - 0,78 (m, 2H), -0,01 - 0,03 (m, 9H), -0,05 - 0,07 (m, 9H).

Etapa C: 3-(Fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución que contenía una mezcla de 3-(fenilamino)-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H pirazol-4-carbonitrilo y 5-(fenilamino)-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H pirazol-4-carbonitrilo (2,6 g, 7,8 mmol) en EtOH (40,3 ml) se añadió una solución acuosa de HCl 2 N (40,3 ml). La mezcla resultante se calentó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó cuidadosamente con una solución acuosa de Na₂CO₃ 3 N hasta pH ~9. La solución se diluyó adicionalmente con H₂O (400 ml), las capas se separaron, y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). La combinación de capas acuosas se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se adsorbió sobre gel de sílice al vacío y se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 0-100% en DCM) para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

EMBR (ESI) calc. para C₁₀H₁₀N₄O [M+H]⁺: 202, Encontrado: 203.

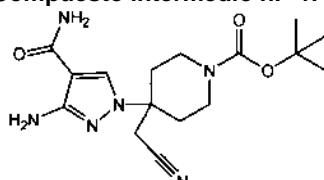
Los siguientes compuestos intermedios mostrados en la TABLA 9 se prepararon de acuerdo con el Esquema n.^o 27 siguiendo procedimientos similares a los descritos para el Compuesto intermedio n.^o 44-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 9:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
44-8		3-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)amino]-1H-pyrazole-4-carboxamide	Calc. 281, Encontrado 281
44-9		3-[(4-[(1,1-dioxidothiomorfolin-4-yl)carbonyl]phenyl)amino]-1H-pyrazole-4-carboxamide	Calc. 364, Encontrado 364

35

**Esquema 28
Compuesto intermedio n.^o 47-1**



4-(3-Amino-4-carbamoyl-1H-pyrazol-1-il)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

3-Amino-1H-pirazol-4-carboxamida (0,80 g, 6,3 mmol) y 4-(cianometileno)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 g, 9,5 mmol) se combinaron con MeCN (31 1 ml) en un recipiente a presión. A continuación se añadió DBU (1,05 ml, 6,98 mmol) a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de añadir agua (150 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). A continuación, las capas orgánicas se combinaron, y la

combinación se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se adsorbió sobre gel de sílice al vacío y se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 75-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, Compuesto intermedio n.º 47-1. EMBR (ESI) calc. para C₁₆H₂₄N₆O₃ [M+H]⁺: 349, Encontrado: 349

5 Los siguientes compuestos intermedios mostrados en la TABLA 10 se prepararon de acuerdo con el Esquema n.º 28 siguiendo procedimientos similares a los descritos para el Compuesto intermedio n.º 47-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

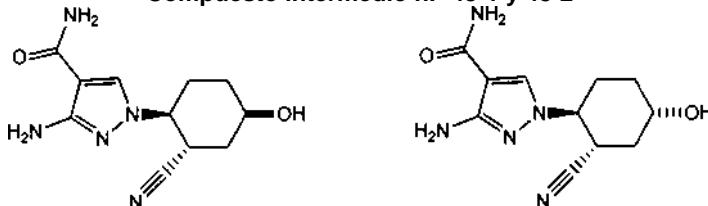
10

TABLA 10:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
47-2		3-amino-1-(2-ciano-1-cyclopropylethyl)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 220, Encontrado 220
47-3		4-(3-amino-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo	Calc. 375, Encontrado 375
47-4		(1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-(3-amino-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexanocarboxilato de terc-butilo	Calc. 334, Encontrado 334

Esquema 28

Compuesto intermedio n.º 48-1 y 48-2



15 3- Amino-1-[¹S,2^S,4^R y 1^R,2^R,4^S]-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida y 3-amino-1-[¹S,2^S,4^S y 1^R,2^R,4^R]-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-Pirazol-4-carboxamida

20 Se añadió DBU (263 ml, 1,74 mol) a una mezcla de 3-amino-1H-pirazol-4-carboxamida (110 g, 872 mmol) y 5-hidroxiciclohex-1-eno-1-carbonitrilo (161 g, 1,31 mol) en etanol (1100 ml) a 23 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 horas. Despues, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente con agitación. El precipitado se filtró, se lavó con EtOH (150 ml×2), y se secó bajo una corriente de nitrógeno durante 4 horas para proporcionar el compuesto del título. La estereoquímica del isómero principal fue 1,2-trans, 1,4-cis, y del isómero secundario fue 1,2-trans, 1,4-trans, con una proporción de ~6:1.

25 **Compuesto intermedio n.º 48-1:** Isómero principal; 3-Amino-1-[¹S,2^S,4^R y 1^R,2^R,4^S]-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida-EMBR (ESI) calc. para C₇H₁₆N₅O₂ [M+H]⁺: 250, Encontrado: 250.

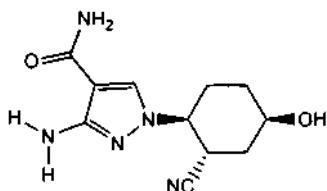
Compuesto intermedio n.º 48-2: Isómero secundario; 3-Amino-1-[¹S,2^S,4^S y 1^R,2^R,4^R]-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida EMBR (ESI) calc. para C₇H₁₆N₅O₂ [M+H]⁺: 250, Encontrado: 250.

30 Los siguientes compuestos intermedios mostrados en la TABLA 11 se prepararon de acuerdo con el Esquema n.º 28 siguiendo procedimientos similares a los descritos para los Compuestos intermedios n.º 48-1 y 48-2, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 11:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
48-3		3-Amino-1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 234, Encontrado 234
48-4		3-amino-1-[(1S,2R y 1R,2S)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 234, Encontrado 234
48-5		3-amino-1-((5R,6R)-5-cianospiro[2.5]octan-6-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 260, Encontrado 260
48-6		3-amino-1-((7R,8R)-7-cianospiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 287, Encontrado 287
48-7		[(1R,3S,4S y 1S,3R,4R)-4-(3-Amino-4-carbamoi-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexil] carbamato de ferroc-butilo	Calc. 349, Encontrado 349

**Esquema n.^o 24, 28 y 36
Compuesto intermedio 49**



5

3-Amino-1-((1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida

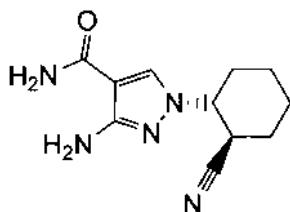
Se añadió DBU (56,5 ml, 375 mmol) a una mezcla de (R o S)-5-hidroxiciclohex-1-enocarbonitrilo (Compuesto intermedio n.^o 40, 46,1 g, 375 mmol) y 3-amino-1H pirazol-4-carboxamida (34 g, 270 mmol) en etanol (346 ml) a 23 °C. El recipiente de reacción se tapó con un condensador de refluxo y se calentó a 75 °C. Después de agitar a 75 °C durante 18 horas, se retiró la fuente de calentamiento y la agitación continuó durante 4 horas. El precipitado en suspensión se filtró, y el sólido se lavó con dos porciones de etanol (50 ml cada una). El sólido se recogió y se secó bajo una corriente de nitrógeno durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título. El análisis mediante RMN ¹H indicó una pureza diastereomérica >95%.

10 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (s, 1H), 4,15 (dt, J = 11,5, 4,0 Hz), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 2,33 (dc, J = 13,0, 3,6 Hz, 1H), 2,22 (dc, J = 13,7, 3,2 Hz, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,73-1,66 (m, 1H).

15 EMBR (ESI) calc. para C₁₁H₁₆N₅O₂ [M+H]⁺: 250, Encontrado: 250.

Compuesto intermedio n.^o 50-1 y 50-2

20



3-Amino-1-((1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida

25 Una mezcla diastereomérica racémica de 3-amino-1-((1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil)-1H pirazol-4-carboxamida, Compuesto intermedio 48-3, se resolvió de forma quiral a sus enantiómeros componentes mediante cromatografía SFC (Chiral Technology IC-H 2,1 X 25 cm, 5 uM, MeOH al 20% en CO₂). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para dar como resultado muestras enantioméricamente puras de los compuestos del título:

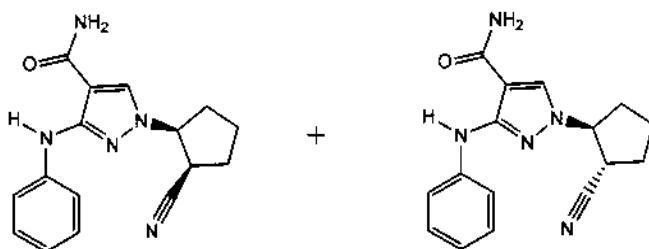
30 **Ejemplo 50-1:** 1^{er} enantiómero a eluir de la columna; 3-amino-1-((1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida. EMBR (ESI) calc. para C₁₁H₁₅N₅O [M+H]⁺: 234, Encontrado: 234.
Ejemplo 50-2: 2^o enantiómero a eluir de la columna; 3-amino-1-((1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida. EMBR (ESI) calc. para C₁₁H₁₅N₅O [M+H]⁺: 234, Encontrado: 234.

35

EJEMPLOS DE LA PRESENTE INVENCIÓN

40 Los siguientes procedimientos experimentales detallan la preparación de ejemplos específicos de la presente invención. Los ejemplos tienen solamente fines ilustrativos, y no se pretende que limiten el alcance de la invención en forma alguna.

Esquema 30
Ejemplo n.^o 1-1 y 1-2



5 1-[(1S,2R) y (1R,2S)]-2-cianociclopentil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida y 1-[(1S,2S) y (1R,2R)]-2-cianociclopentil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

10 Se añadió DBU (0,27 ml, 0,18 mmol) a una mezcla de 3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida (30 mg, 0,15 mmol) y ciclopent-1-eno-carbonitrilo (21 mg, 0,22 mmol) en MeCN (0,74 ml). El vial se tapó y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se recogió en DMSO (2 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se combinaron, se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con NaSO₄ anhídrido, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar los compuestos del título en una proporción cis/trans 1:1.

15 **Ejemplo n.^o 1-1:** RMN ¹H (600 MHz, cdcl3) δ 8,68 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (dd, J= 1,0, 8,6, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 6,88 (t, J= 7,3, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,68 (c, J= 6,8, 1H), 3,26 (dd, J= 7,4, 14,2, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 2H), 2,30 - 2,15 (m, 3H), 1,91 - 1,78 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₁₆H₁₇N₅O [M+H]⁺: 296, Encontrado: 296.

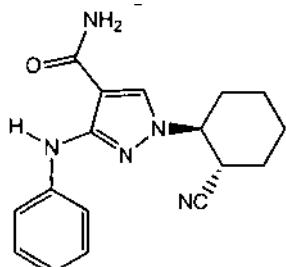
20 **Ejemplo n.^o 1-2:** RMN ¹H (600 MHz, cdcl3) δ 8,74 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (d, J= 7,7, 2H), 7,27 (dd, J= 7,5, 8,4, 2H), 6,89 (t, J= 7,3, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,59 (c, J= 7,7, 1H), 3,36 (c, J= 8,5, 1H), 2,43 - 2,27 (m, 2H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 2,15-1,97 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₁₆H₁₇N₅O [M+H]⁺: 296, Encontrado: 296.

25 Los siguientes ejemplos mostrados en la TABLA 12 se prepararon de acuerdo con el Esquema n.^o 23 siguiendo procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo n.^o 1-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 12:

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
1-3		1-[(1S,2R) y 1R,2S]-2-cianociclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 310, Encontrado 310
1-4		1-[(1S,2S) y (1R,2R)]-2-cianociclopentil]-3-[4-(metilsulfonil)fenil]amino-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 374, encontrado 374
1-5		1-[(1S,2R) y (1R,2S)]-2-cianociclopentil]-3-[4-(metilsulfonil)fenil]amino-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 374, encontrado 374

Esquema 30
Ejemplo n.^o 2-1



5

1-((1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

Se añadió DBU (0,37 ml, 2,4 mmol) a una mezcla de 3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Compuesto intermedio 44-1, 200 mg, 0,989 mmol) y ciclohex-1-enocarbonitrilo (1,12 ml, 9,90 mmol) en DMF (4,9 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, la solución lavada se secó con sulfato sódico anhidro, y la solución seca se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc de 60 al 100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,88 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,38 (s a, 2H), 3,94 (dt, J = 11,1, 4,2 Hz, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,31-2,28 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,70 (dc, J = 13, 3,9 Hz, 1,44-1,38 (m, 2H). EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₂₀N₅O [M]⁺: 310, Encontrado: 310.

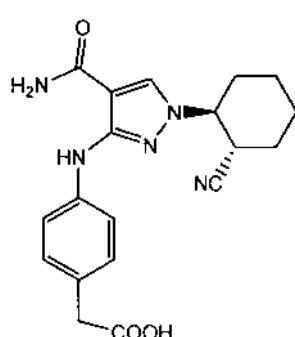
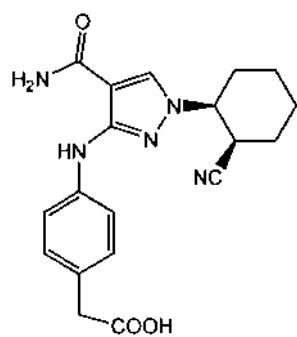
Los siguientes ejemplos mostrados en la TABLA 13 se prepararon de acuerdo con el Esquema n.^o 23 siguiendo procedimientos similares a los descritos para los Ejemplos n.^o 2-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 13:

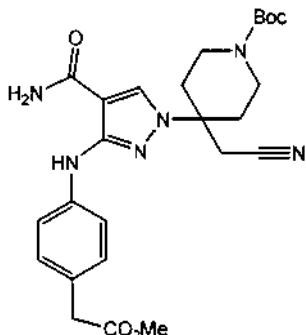
Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
2-2		1-[(1S,2S,4R y 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 326, Encontrado 326
2-3		1-(8-ciano-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il)-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 368, Encontrado 368
2-4		(3R,4R y 3S,4S)-3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-cianociclohexanocarboxilato de metilo	Calc. 368, Encontrado 368

2-5		1-[(1R,2R,6R y 1S,2S,6S)-2-ciano-6-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 326, Encontrado 326
2-6		1-[(1R,2S,6R y 1S,2R,6S)-2-ciano-6-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 326, Encontrado 326
2-7		1-[(1R,2S,6S y 1S,2R,6R)-2-ciano-6-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 326, Encontrado 326
2-8		1-[(1S,2R,3R y 1R,2S,3S)-2-ciano-3-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 326, Encontrado 326
2-9		1-[(1S,2S,3R y 1R,2R,3S)-2-ciano-3-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 326, Encontrado 326
2-10		1-[(1S,2R,3S y 1R,2S,3R)-2-ciano-3-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 326, Encontrado 326

2-11		1-[(1S,2S,3S y 1R,2R,3R)-2-ciano-3-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 326, Encontrado 326
2-12		1-[(1R,2R,5R y 1S,2S,5S)-2-ciano-5-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 326, Encontrado 326
2-13		1-[(1S,2S,5R y 1R,2R,5S)-2-ciano-5-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 326, Encontrado 326
2-14		1-[(1S,2R y 1R,2S)-2-cianociclohexil]-3-{[4-(metilsulfonil)fenil] amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 388, Encontrado 388
2-15		1-(2-cianociclohexil)-3-{[4-(metilsulfonil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 388, Encontrado 388

Ejemplo n.^o 3-1 y 3-2

Ácido [4-(4-carbamoil-1-[(1S,2R y 1R,2S)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il]amino)fenil]acético y ácido [4-(4-carbamoil-1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il]Hamino)fenil]acético

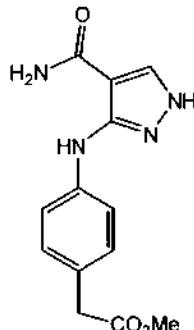


5

Etapa A: 4-(4-carbamoil-3-[(4-(2-metoxi-2-oxoethyl)fenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

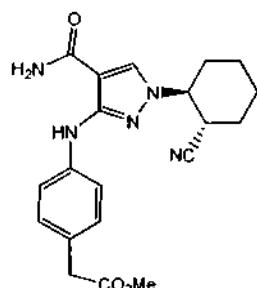
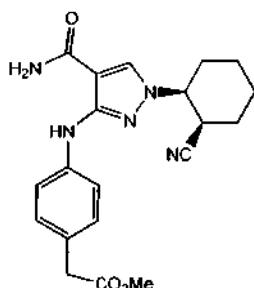
A un recipiente de microondas se añadió 4-3-amino-4-carbamoil-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto intermedio 47-1,0,30 g, 0,86 mmol), KOAc (127 mg, 1,29 mmol), (4-bromofenil)acetato de metilo (237 mg, 1,03 mmol) y 2-propanol (4,3 ml). La mezcla se desgasificó durante 5 minutos burbujeando gas argón. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (39 mg, 0,04 mmol) y 2-di-t-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri-i-propilbifenilo (83 mg, 0,17 mmol), el vial se cerró herméticamente y se calentó a 95 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 50-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, Acetona-d₆): δ 9,17 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (s a, 1H), 6,51 (s a, 1H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,00-3,18 (m, 2H), 2,52-2,60 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). EMBR (ESI) calc. para C₁₆H₂₅N₆O₃ [M+H]⁺: 497, Encontrado: 497

20



Etapa B: {4-[4-Carbamoil-1H-pirazol-3-il]aminol}fenil]acetato de metilo

A una solución de 4-(4-carbamoil-3-[(4-(2-metoxi-2-oxoethyl)fenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (226 mg, 0,46 mmol) en THF (2,3 ml) a 0 °C se añadió KO^tBu (0,68 ml, 0,68 mmol, 1,0 M en THF), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos, a continuación a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhídrico y se concentró al vacío. Se añadió Et₂O (5 ml) al residuo oleoso resultante, y precipitó un sólido. Este sólido se recogió por decantación, y se lavó con Et₂O para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₃H₁₅N₄O₃ [M+H]⁺: 275, Encontrado: 275



Etapa C: [4-(4-Carbamoil-1-[(1S,2R y 1R,2S)-2-cianociclobexil]-1H-pirazol-3-il]amino)fenil]acetato de metilo y [4-(4-carbamoyl-1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il]amino)fenil]acetato de metilo

A una solución de {4-[{(4-carbamoyl-1H-pirazol-3-il)amino]fenil}acetato de metilo (50 mg, 0,18 mmol) en EtOH (0,7 ml) se añadió 1-cianociclohexeno (195 mg, 1,82 mmol) y DBU (0,055 ml, 0,37 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH 0-10% en DCM) para proporcionar los compuestos del título.

Ejemplo n.^o 3-1C: [4-(4-carbamoyl-1-[(1S,2R y 1R,2S)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il]amino)fenil]acetato de metilo. EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₂₄N₅O₃ [M+H]⁺: 396, Encontrado: 396.

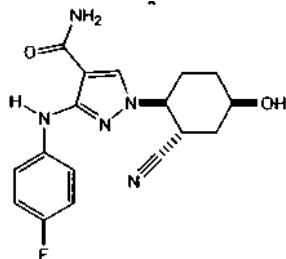
Ejemplo n.^o 3-2C: [4-(4-carbamoyl-1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il]amino)fenil]acetato de metilo. EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₂₄N₅O₃ [M+H]⁺: 396, Encontrado: 396.

Etapa D: Ácido [4-(4-carbamoyl-1-[(1S,2R y 1R,2S)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il]amino)fenil]acético y ácido [4-(4-carbamoyl-1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il]amino)fenil]acético

A una solución de [4-{(4-carbamoyl-1-[(1S,2R y 1R,2S)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il]amino)fenil]acetato de metilo (**Ejemplo n.^o 3-2C**, 5 mg, 0,01 mmol) en MeOH/THF 1:1 (1,0 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de LiOH (3,0 mg, 0,13 mmol) en H₂O (0,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se acidificó con una solución acuosa de HCl 1 N a pH 3~4, se diluyó con H₂O, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar ácido [4-(4-carbamoyl-1-[(1S,2R y 1R,2S)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il]amino)fenil]acético, **Ejemplo n.^o 3-1**. RMN ¹H (600 MHz, acetona-d₆): δ 10,6 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,54-7,55 (m, 2H), 7,04-7,23 (m, 3H), 6,42 (s a, 1H), 4,36 (td, J = 12,6, 3,6 Hz, 1H), 3,83-3,84 (m, 1H), 2,22-2,25 (m, 1H), 2,09-2,13 (m, 1H), 2,00-2,05 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 2H), 1,74-1,79 (m, 1H), 1,56-1,62 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₁₉H₂₂N₅O₃ [M+H]⁺: 368, Encontrado: 368

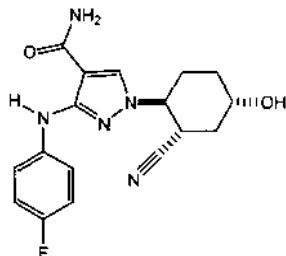
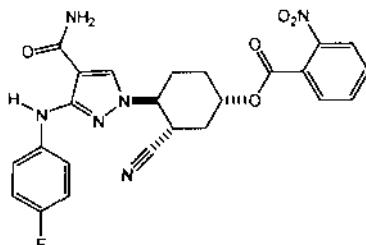
A una solución de [4-{(4-carbamoyl-1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il]amino)fenil]acetato de metilo (**Ejemplo n.^o 3-1C**, 16 mg, 0,040 mmol) en una mezcla de MeOH/THF 1:1 (1,0 ml) se añadió una solución de LiOH (9,7 mg, 0,41 mmol) en H₂O (0,4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidificó con una solución acuosa de HCl 1 N a pH 3~4, se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase invertida (usando una elución en gradiente de MeCN al 30-65% en H₂O que contenía TFA al 0,1%). Las fracciones deseadas se recogieron, se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido [4-(4-carbamoyl-1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il]amino)fenil]acético. **Ejemplo n.^o 3-2**. RMN ¹H (600 MHz, acetona-d₆): δ 10,7 (s a, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,31-7,54 (m, 2H), 7,02-7,20 (m, 3H), 6,46 (s a, 1H), 4,29 (td, J = 10,8 y 4,8 Hz, 1H), 3,34 (td, J = 10,8 y 4,8 Hz, 1H), 2,24-2,28 (m, 1H), 2,02-2,08 (m, 2H), 1,85-1,90 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,38-1,56 (m, 2H). EMBR (ESI) calc. para C₁₉H₂₂N₅O₃ [M+H]⁺: 368, Encontrado: 368

Ejemplo n.^o 4



1-[(1S,2S,4R y 1R,2R,4S)-2-Ciano-4-hidroxyciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-Pirazol-4-carboxamida

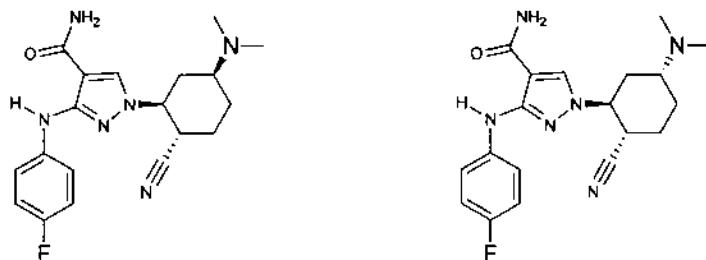
El compuesto del título, el Ejemplo n.^o 4, se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el **Ejemplo n.^o 2-1** usando 3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Compuesto intermedio n.^o 44-7**, 1,0 g, 4,5 mmol) y 5-hidroxyciclohex-1-eno-1-carbonitrilo (0,84 g, 6,8 mmol) como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,11 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,14 (s a, 1H), 7,08 (m, 2H), 4,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 11,5, 11,5, 3,5 Hz, 1H), 3,95 (s a, 1H), 3,47 (ddd, J = 12,5, 12,5, 4 Hz, 1H), 2,19 (dd, J = 12,5, 12,5, 12,5, 0,5 Hz, 1H), 2,09 (d a, J = 12 Hz, 1H), 1,95 (dd a, J = 11,5, 11,5 Hz, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,62 (dd a, J = 13,0, 13,0 Hz, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₁₈FN₅O₂ [M+H]⁺: 344, Encontrado: 344.

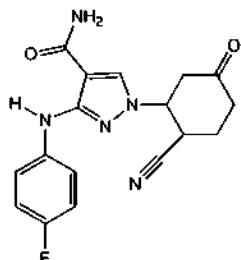
Ejemplo n.º 55 1-[(1S,2S,4S y 1R,2R,4R)-2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida10 Etapa A: 2-Nitrobenzoato de 1-[(1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-{Carbamoyl-3-(4-fluorofenil)amino}-1H-pirazol-1-il]-3-cianociclohexilo

1-[(1S,2S,4R y 1R,2R,4S)-2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H pirazol-4-carboxamida (Ejemplo n.º 4, 500 mg, 1,46 mmol) se disolvió en THF (7,9 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Trifenilfosfina (1,15 g, 4,37 mmol), ácido 2-nitrobenzoico (730 mg, 4,37 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,69 ml, 4,37 mmol) se añadieron secuencialmente, y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 50-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₂₄H₂₁FN₆O₅ [M+H]⁺: 493, Encontrado: 493.

20 Etapa B: 1-[(1S,2S,4S y 1R,2R,4R)-2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida

25 1-[(1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-{carbamoyl-3-(4-fluorofenil)amino}-1H-pirazol-1-il]-3-cianociclohexil 2-nitrobenzoato (1,15 g, 2,34 mmol) se disolvió en THF (23,4 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió NaOMe (1,54 g, 12,5 mmol) transcurridos 5 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 50-100% en hexanos seguido de una elución en gradiente de MeOH 0-10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo n.º 5. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 6,98 (t, J=8,7 Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,0 (ddd, J=11,5, 11,5, 4,5 Hz, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 2,51 (cd, J=3,5, 12,7 Hz, 1 H), 2,29 (cd, J=3,5, 14,0 Hz, 1H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 2H) 1,56-1,48 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₁₈FN₅O₂ [M+H]⁺: 344, Encontrado: 344.

35 **Esquema 47**
Ejemplo n.º 6-1 y 6-240 1-[(1S, 2S, 5S y 1R,2R,5R)-2-ciano-5-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida y 1-[(1S, 2S, 5R y 1R,2R,5S)-2-ciano-5-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-

pirazol-4-carboxamida5 **Etapa A: 1-(2-Ciano-5-oxociclohexil)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida**

A un vial que contenía 1-(8-ciano-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida (Ejemplo n.^o 2-4, 37 mg, 0,10 mmol) se añadió THF (0,38 ml), y una solución acuosa de HCl 1 N (0,13 ml). La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhídrido y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa en fase invertida (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como una mezcla 1:1 de isómeros cis y trans.

15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) Isómero cis: δ 9,09 (a S, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,24-7,12 (m, 3H), 6,83-6,76 (m, 1H), 5,07 (dd, J= 8,9, 5,2 Hz, 1H), 3,83 (td, J = 9,9, 3,9 Hz, 1H), 3,08-2,01 (m, 6H). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) Isómero trans: δ 9,17 (a S, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,24-7,12 (m, 3H), 6,83-6,76 (m, 1H), 4,92 (td, J= 10,9, 4,8 Hz, 1H), 3,74 (td, J= 11,4, 3,5 Hz, 1H), 3,08-2,01 (m, 6H).

EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₁₇N₅O₂ [M+H]⁺: 324, Encontrado: 324.

20 **Etapa B. 1-[1S, 2S, 5S y 1R,2R,5R]-2-ciano-5-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)aminol-1H-pirazol-4-carboxamida y 1-[1S, 2S, 5R y 1R,2R,5S]-2-ciano-5-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)aminol-1H-pirazol-4-carboxamida**

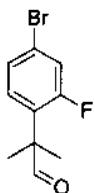
25 1-[1(S,2S y 1R,2R)-2-Ciano-5-oxociclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida se disolvió en MeOH (0,13 ml) y THF (0,13 ml). En un matraz independiente, se disolvió dimetilamina (0,73 ml, 1,5 mmol, 2,0 M en THF) en MeOH (0,13 ml) y THF (0,13 ml) antes de añadir trietilamina (0,20 ml, 1,5 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 minutos antes de añadirlo al recipiente de reacción que contenía la cetona disuelta. Se añadió ácido acético (0,084 ml, 1,5 mmol) y la agitación se continuó durante 20 minutos antes de añadir 30 cianoborohidruro sódico (23 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas antes de concentrar al vacío la mezcla de reacción. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase invertida (usando una elución en gradiente de MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación y se liofilizó para proporcionar los compuestos del título:

35 **Ejemplo n.^o 6-1: 1-[1S, 2S, 5S y 1R,2R,5R]-2-ciano-5-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida.** RMN ¹H (600 MHz, acetona-d₆) δ 13,39 - 12,88 (m, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8,2, 4,7, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,98 (t, J = 8,5, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,62 (dt, J = 11,3, 3,4, 1H), 3,57 (t, J = 12,2, 1H), 3,49 (td, J = 11,8, 3,7, 1H), 3,03 (s, 6H), 2,63 (d, J = 10,5, 1H), 2,56 - 2,46 (m, 1H), 2,43 (dd, J= 24,3, 12,2, 1H), 2,34 (d, J = 12,4, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,99 - 1,79 (m, 2H), 1,29 (dd, J = 14,3, 7,1, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₁₉H₂₃F₃N₆O [M+H]⁺: 371, Encontrado: 371.

Ejemplo n.^o 6-2: 1-[1S, 2S, 5R y 1R,2R,5S]-2-ciano-5-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida. RMN ¹H (600 MHz, acetona-d₆) δ 12,29 (s, 1H), 9,17 (s, H), 8,61 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,8, 4,6, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (t, J = 8,7, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,96 (dd, J = 9,4, 4,8, 1H), 4,04 (d, J = 4,5, 1H), 3,87 (t, J = 9,4, 1H), 3,12 (s, 6H), 2,83 (d, J= 15,2, 1 H), 2,65 - 2,51 (m, 1H), 2,29 - 2,14 (m, 2H), 2,11 (dd, J = 19,6, 9,7, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H).

45 Los siguientes ejemplos mostrados en la TABLA 14 se prepararon de acuerdo con el Esquema n.^o 47 siguiendo procedimientos similares a los descritos para los Ejemplos n.^o 6-1 y #6-2, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

50 La reacción se inactivó rápidamente con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml) a 0 °C. La solución se extrajo a continuación con EtOAc(3 x 50 ml). La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice con EtOAc 1-5% en hexano para proporcionar 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo en forma de un aceite de color amarillo. EM ESI: [M+H]⁺ m/z 242; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37 - 7,23 (m, 3H), 1,75 (s, 6H).

**Etapa C: 2-(4-Bromo-2-fluorophenyl)-2-methylpropanal**

- 5 A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo (2,0 g, 8,3 mmol) en THF(20 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió DIBAL-H (19 ml, 19 mmol, 1,0 M en THF) gota a gota a -30 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de la adición de una solución acuosa de HCl 2 N (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación la solución se basificó cuidadosamente con una solución saturada de NaHCO₃ a pH 8-9, y después se extrajo con EtOAc (3x50 ml). La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 1-2% en hexano) para proporcionar el compuesto del título) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,58 (s, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 1H), 7,18 - 7,03 (m, 2H), 1,41 (s, 6H). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 245.
- 10

Etapa D: (S y R)-3-(4-bromo-2-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol

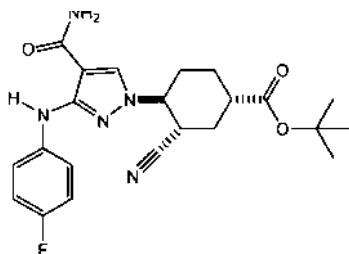
- A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-metilpropanal (2,4 g, 9,8 mmol) y trimetil(trim trifluorometil)silano (2,8 g, 20 mmol) en THF(20 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de TBAF (1,3 g, 4,8 mmol) en THF (5 ml) gota a gota a -30 °C. La solución resultante se agitó a -30 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora más antes de añadir una solución acuosa de HCl 1 N (10 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se extrajo con EtOAc (3x30 ml). La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 1-3% en hexano) al compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25 - 7,15 (m, 3H), 4,53 (q, J= 7,5 Hz, 1H), 2,30 (a, 1H), 1,41 (s, 6H). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 315.

25

TABLA 14:
Nombre del Compuesto

Ejemplo	Estructura	Masa exacta
6-3		[M+H] ⁺ Calc. 357, encontrado 357
6-4		Calc. 433, encontrado 433
6-5		Calc. 357, encontrado 357
6-6		Calc. 433, encontrado 433

Esquema 30
Ejemplo n.º 7-1



5 **(1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-{4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianociclohexanocarboxilato de terc-butilo**

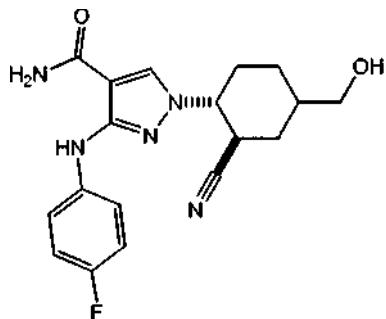
10 3-[(4-Fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (Ejemplo n.º 44-7, 195 mg, 0,941 mmol) se añadió a una mezcla de 3-cianociclohex-3-eno-1-carboxilato de *terc*-butilo (249 mg, 1,13 mmol) en MeCN (4,7 ml). Se añadió DBU (0,43 ml, 2,8 mmol), el recipiente de reacción se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa en fase invertida (usando una elución en gradiente de MeCN 45-80% en agua, con modificador de TFA al 0,1%/v/v). Las fracciones deseadas se combinaron, se basificaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se secó con NaSO₄anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo n.º 7-1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃:CD₃OD 10:1): δ 7,83 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 6,96-6,89 (m, 2H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,22-2,06 (m, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,42 (s, 9H). EMBR (ESI) calc. para C₂₂H₂₆FN₅O₃ [M+H]⁺: 428, Encontrado: 428.

15 20 Los siguientes ejemplos mostrados en la TABLA15 se prepararon de acuerdo con **Esquema n.º 30** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 7-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

25

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
7-2		(1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-{4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianociclohexanocarboxilato de metilo	Calc. 386, Encontrado 386

Ejemplo n.º 8



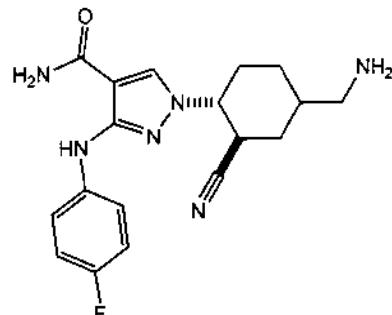
30 **1-((1R,2R y 1S,2S)-2-Ciano-4-(hidroximetil)ciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida**

Una solución de (1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-{4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianociclohexanocarboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo n.º 7-1, 50 mg, 0,12 mmol) en THF (1,1 ml) se agitó a

temperatura ambiente y se añadió borohidruro de litio (5 mg, 0,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH 0-5% en DCM). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₂₀FN₅O₂ [M+H]⁺: 358, Encontrado: 358.

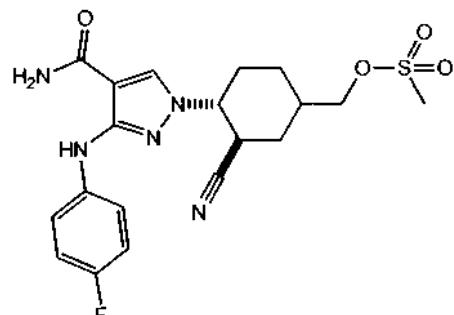
5

Ejemplo n.^o 9



10

1-((1R,2R y 1S,2S)-4-(Aminometil)-2-cianociclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H pirazol-4-carboxamida



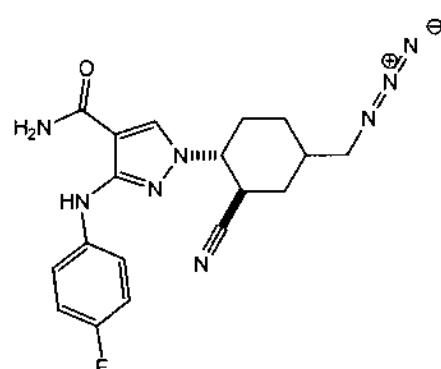
15

Etapa A: Metanosulfonato de ((3R,4R y 3S,4S)-4-(4-carbamoyl-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexil)metilo

20 Una solución de 1-((1R,2R y 1S,2S)-2-ciano-4-(hidroximetil)ciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-

carboxamida (**Ejemplo n.^o 8**, 50 mg, 0,14 mmol) en DCM (1,4 ml) se agitó a 0 °C. Se añadió DIPEA (54 mg, 0,42 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (19 mg, 0,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. La mezcla se diluyó cuidadosamente con agua y se extrajo con DCM (2 x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con una solución acuosa de HCl 1 N, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH 0-5% en DCM). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₉H₂₂FN₅O₄ [M+H]⁺: 436, Encontrado: 436.

25



30

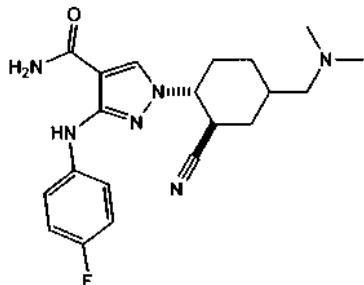
Etapa B: 1-((1R,2R y 1S,2S)-4-(Azidometil)-2-cianociclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

5 A una solución de metanosulfonato de ((3R,4R y 3S,4S)-4-(4-carbamoyl-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexil)metilo (57 mg, 0,13 mmol) en DMF (1,3 ml) se añadió azida sódica (13 mg, 0,20 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₁₉FN₈O [M+H]⁺: 383, Encontrado: 383.

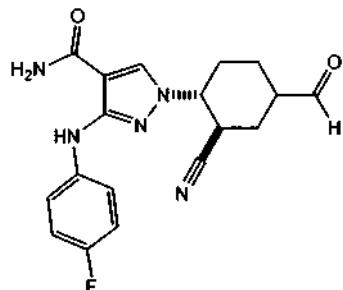
10 **Etapa C: 1-((1R,2R y 1S,2S)-4-(aminometil)-2-cianociclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida**

15 A una solución de 1-((1R,2R y 1S,2S)-4-(azidometil)-2-cianociclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (36 mg, 0,094 mmol) en THF (1 ml) se añadió trifenilfosfina unida a resina (0,11 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min antes de añadir agua (0,02 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron abundantemente con DCM (2 x). El filtrado se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase invertida (MeCN/agua, con modificador de 20 TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc (2 x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₂₁FN₆O [M+H]⁺: 357, Encontrado: 357.

25 **Ejemplo n.º 10**



30 **1-((1R,2R y 1S,2S)-2-Ciano-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida**



Etapa A: 1-((1R,2R y 1S,2S)-2-Ciano-4-formilciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

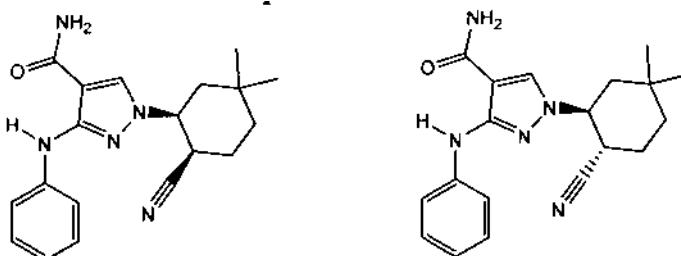
35 1-((1R,2R y 1S,2S)-2-Ciano-4-(hidroximetil)ciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo n.º 8**, 50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en DCM (0,7 ml):MeCN 1:1 (0,7 ml). Se añadieron NMO (34 mg, 0,29 mmol) y tamices moleculares 4 Å (200 mg:mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió TPAP (10 mg, 0,03 mmol) a la mezcla de reacción y se mantuvo a temperatura ambiente durante 40 1 hora. La mezcla de reacción se adsorbió a continuación sobre gel de sílice al vacío y se purificó directamente mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 0-10%, MeOH/DCM). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₁₈FN₅O₂ [M+H]⁺: 356, Encontrado: 356.

Etapa B: 1-((1R,2R y 1S,2S)-2-Ciano-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)- 1H-pirazol-4-carboxamida

5 A una solución de 1-((1R,2R y 1S,2S)-2-ciano-4-formilciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (24 mg, 0,068 mmol) en MeOH:THF 1:1 (1,3 ml) se añadió dimetilamina (0,034 ml, 0,68 mmol, 2 M en THF), ácido acético (41 mg, 0,67 mmol) y cianoborohidruro sódico (11 mg, 0,17 mmol). La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase invertida (usando una elución en gradiente de MeCN 5-80% en agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc (2x). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₂₅FN₆O [M+H]⁺: 385, Encontrado: 385.

10

15 **Esquema 30**
Ejemplo n.^o 11-1 y 11-2



20 **1-[(1S,2S) y (1R,2R)]1-2-Ciano-5,5-dimetilciclohexil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida y 1-[(1S,2R) y (1R,2S)]-2-Ciano-5,5-dimetilciclohexil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida**

25 Se añadió DBU (0,22 ml, 1,5 mmol) a una mezcla de 3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida (150 mg, 0,74 mmol) y 4,4-dimetilciclohex-1-eno-1-carbonitrilo (280 mg, 2,07 mmol) en etanol (3,8 ml) y el vial se tapó y se dejó en agitación a 90 °C durante 45 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH 0-20% en DCM) para proporcionar una mezcla cis/trans 1:2 de los compuestos del título. Esta mezcla se purificó adicionalmente por HPLC preparativa en fase invertida (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v) para proporcionar los compuestos del título.

30 **Ejemplo n.^o 11-1:** RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,20 (dd, J = 8,5, 7,4, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,79 (t, J = 7,3, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,78 - 3,73 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,85 (dd, J = 14,2, 2,5, 2H), 1,76 (t, J = 12,8, 1H), 1,44 - 1,32 (m, J = 14,2, 10,5, 2H), 1,02 (d, J = 32,8, 6H). EMBR (ESI) calc. para C₁₉H₂₃N₅O [M+H]⁺: 338, Encontrado: 338.

35 **Ejemplo n.^o 11-2:** RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,8, 2H), 7,22 (t, J = 7,9, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,79 (t, J = 7,3, 1H), 4,50 (dt, J = 11,9, 4,2, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 2,02 (dd, J = 13,4, 3,3, 1H), 1,87 (ddd, J = 26,5, 13,2, 3,6, 1H), 1,71 (t, J = 12,7, 1H), 1,64 (d, J = 10,1,1H), 1,38 (d, J = 13,6, 1H), 1,35 - 1,23 (m, 1H), 0,96 (d, J = 36,2, 6H). EMBR (ESI) calc. para C₁₉H₂₃N₅O [M+H]⁺: 338, Encontrado: 338.

40 Los siguientes ejemplos mostrados en la **TABLA 16** se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo n.^o 11-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

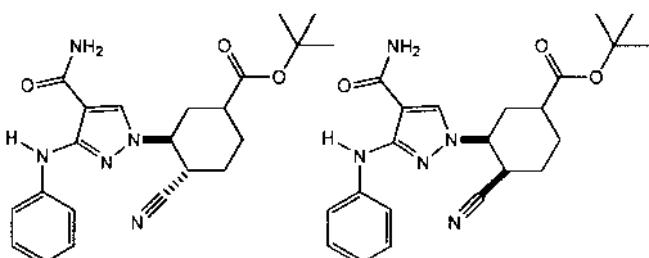
TABLA 16:

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
11-3		[(1 R,3S,4S y 1 S,3R,4R) o (1 S,3S,4S y 1 R,3R,4R)-3-{4-carbamoyl-3-[(4-fluorophenyl)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-cianociclohexil]carbamato de terc-butilo	Calc. 443, Encontrado 443

11-4		[(3R,4S y 3S,4R)-3-{4-carbamoyl-3-[{(4-fluorophenyl)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-cianociclohexil}carbamato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 443, Encontrado 443
11-5		[(1 R,3S,4S y 1S,3R,4R) o (1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-3-{4-carbamoyl-3-[{(4-fluorophenyl)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-cianociclohexil}carbamato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 443, Encontrado 443
11-6		1-(2-ciano-5-metilciclohexil)-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 324, Encontrado 324
11-7		1-((5R,6R y 5S,6S)-5-cianospiro[2.5]octan-6-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 355, Encontrado 355
11-8		{[(3S,4R) y (3R,4S)]-3-{4-carbamoyl-3-[{(4-fluorophenyl)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-cianociclohexil}metil}carbamato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 457, encontrado 457
11-9		{[(1R o S 3S,4S) y (1S o R, 3R, 4R)] -3-{4-carbamoyl-3-[{(4-fluorophenyl)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-cianociclohexil}metil}carbamato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 457, encontrado 457

11-10		{[(1S o R,3S,4S) y (1R o S,3R, 4R)] -3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-cianociclohexil]metil}carbamato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 457, encontrado 457
-------	--	--	---------------------------------

Esquema 30
Ejemplos n.^o 12-1 y 12-2



(3S,4S y 3R,4R)-3-(4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-cianociclohexanocarboxilato de *terc*-butilo y (3S,4R y 3R,4S)-3-(4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-cianociclohexanocarboxilato de *terc*-butilo

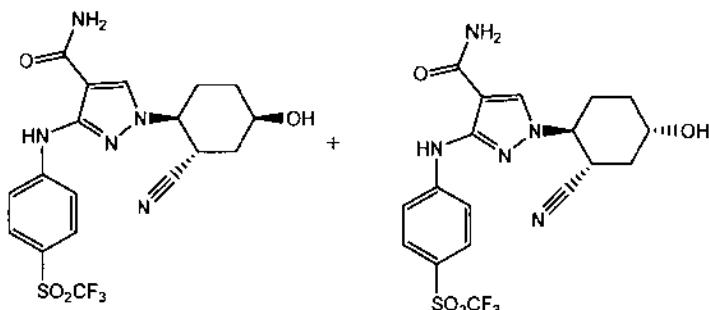
10 3-(Fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo n.^o 44-1**, 50 mg, 0,25 mmol) se combinó con DBU (75 mg, 0,50 mmol) y 4-cianociclohex-3-eno-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,50 mmol) en *t*-BuOH (1,2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se dejó en agitación durante 18 horas. Después, la mezcla se enfrió a 23 °C y se purificó directamente por HPLC preparativa en fase invertida (MeCNagua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron, y la combinación se concentró al vacío para proporcionar los compuestos del título.

15 **Ejemplo n.^o 12-1:** (3S,4S y 3R,4R)-3-(4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-cianociclohexanocarboxilato de *terc*-butilo: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,56 (a S, 2H), 4,46 (dt, *J* = 11,7, 3,9 Hz, 1H), 3,22 (a S, 1H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,41 (dt, *J* = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,26 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,10 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,26 (s, 9H). EMBR (ESI) calc. para C₂₂H₂₇N₅O₃ [M+H]⁺ 410, encontrado 410.

20 **Ejemplo n.^o 12-2:** (3S,4R y 3R,4S)-3-(4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-cianociclohexanocarboxilato de *terc*-butilo. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,31 (td, *J* = 12,9, 3,5 Hz, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 2,49-1,49 (m, 7H), 1,23 (s, 9H). EMBR (ESI) calc. para C₂₂H₂₇N₅O₃ [M+H]⁺ 410, encontrado 410.

25

Esquema 31
Ejemplos n.^o 13-1 y 13-2

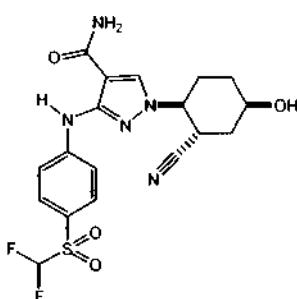


30

1-[(1S,2S,4R y 1R,2R,4S)-2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)- 1H-pirazol-4-carboxamida y 1-[(1S,2S,4S y 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

- 5 Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de 3-amino-1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]- 1H-pirazol-4-carboxamida (**Compuestos intermedios n.^o 48-1 y 48-2**, 2,00 g, 8,02 mmol), 1-bromo-4-[(trifluorometil)sulfonil]benceno (2,32 g, 8,02 mmol), K₃PO₄ (2,38 g, 11,2 mmol), y X-Phos (1,15 g, 2,41 mmol) en dioxano (27 ml) durante 5 minutos, y a continuación se añadió Pd₂(dba)₃ (735 mg, 0,802 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, y se calentó a 105 °C. Después de 40 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y la solución lavada se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 60-100%, EtOAc/hexanos seguido de una elución en gradiente de 5%-10%, MeOH/DCM) para proporcionar los compuestos del título. Ejemplo 13-1: 1-[(1S,2S,4R y 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,22 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 4H), 4,38 (dt, J = 11,5, 4,0 Hz, 1H), 4,15-4,12 (m, 1H), 3,69 (dt, J = 11,7, 3,7 Hz, 1H), 2,46 (cd, 13,5, 3,6 Hz, 1H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,05-1,88 (m, 3H), 1,80-1,73 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₁₉F₃N₅O₄S [M+H]⁺: 458, Encontrado: 458.
- Ejemplo 13-2: 1-[(1S,2S,4S y 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,19 (s, 1H), 7,92-7,85 (m, 4H), 4,38 (dt, 11,0, 4,0 Hz, 1H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,56-3,49 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,23-2,06 (m, 3H), 1,76 (q, J = 12,1 Hz, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₁₉F₃N₅O₄S [M+H]⁺: 458, Encontrado: 458.

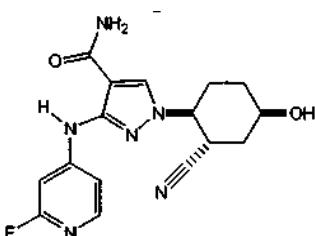
Esquema 31
Ejemplo n.^o 14



1-[(1S,2S,4R y 1R,2R,4S)-2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-(4-1(difluorometil) sulfonil)fenil)amino)- 1H-pirazol-4-carboxamida

- 30 Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de 3-amino-1-[(1S,2S,4R y 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Compuesto intermedio n.^o 48-1**, 200 mg, 0,802 mmol), 1-bromo-4-[(difluorometil)sulfonil]benceno (217 mg, 0,802 mmol), K₃PO₄ (0,238 g, 1,12 mmol), y X-Phos (115 mg, 0,241 mmol) en dioxano (2,7 ml) durante 5 minutos, y a continuación se añadió Pd₂(dba)₃ (73 mg, 0,080 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, y se calentó a 105 °C. Después de 60 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y se repartió EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y la solución lavada se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 60-100%,
- 40 EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. **Ejemplo n.^o 14**
RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,20 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 4H), 6,62 (t, JH-F = 53,4 Hz, 1H), 4,35 (dt, J = 11,5, 4,0 Hz, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 2,47 (cd, J = 13,4, 3,4 Hz, 1H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,04-1,86 (m, 3H), 1,74 (tt, J = 13,5, 2,9 Hz, 1H). EMBR (ESI) calc. para Cl₈H₂₀F₂N₅O₄S [M+H]⁺: 440, Encontrado: 440.

Esquema 31
Ejemplo n.^o 15



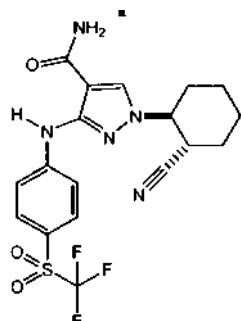
1-[(1S,2S,4R y 1R,2R,4S)-2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)aminol-1H-pirazol-4-carboxamida

Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de 3-amino-1-[(1S,2S,4R y 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Compuesto intermedio n.º 48-1**, 200 mg, 0,802 mmol), 4-bromo-2-fluoropiridina (141 mg, 0,802 mmol), K₃PO₄ (0,238 g, 1,12 mmol), y X-Phos (115 mg, 0,241 mmol) en dioxano (2,7 ml) durante 5 minutos, y

5 a continuación se añadió Pd₂(dba)₃ (73 mg, 0,080 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, y se calentó a 105 °C. Después de 40 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y se repartió EtOAc y a gua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y la solución lavada se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 60-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 15**. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,20 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,37 (dt, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 3,70-3,54 (m, 1H), 2,47 (cd, J = 13,2, 3,7 Hz, 1H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 3H), 1,79-1,73 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₁₆H₁₈N₆O₄ [M+H]⁺: 345, Encontrado: 345.

15

Esquema 31
Ejemplo n.º 16

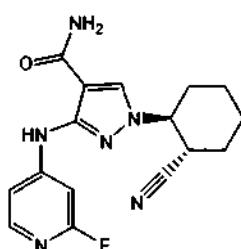
**20 1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida**

Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de 3-amino-1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida (Compuesto intermedio n.º 48-3, 20,2 g, 87,0 mmol), 1-bromo-4-[(trifluorometil)sulfonil]benceno (27,5 g, 95,0 mmol), K₃PO₄ (27,6 g, 130 mmol), X-Phos (4,54 g, 9,53 mmol) y Pd₂(dba)₃ (3,96 g, 4,33 mmol) en dioxano (202 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a

25 temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de celite. El filtrado en bruto se adsorbió sobre gel de sílice, y se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH/DCM). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, a continuación se añadió hexano a la solución, lo que dio como resultado la recristalización. La suspensión se agitó 30 durante 30 minutos, y a continuación se filtró para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo n.º 16. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 9,58 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,35 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 2,16-2,12 (m, 2H), 2,01 (d a, J = 13,2 Hz, 1H), 1,91 (d a, J = 11,7 Hz, 1H), 1,78-70 (m, 1H), 1,49-40 (m, 2H). EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₁₉F₃N₅O₃S [M+H]⁺: 442, Encontrado: 442.

35

Esquema 31
Ejemplo n.º 17-1



40

1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)aminol-1H-pirazol-4-carboxamida

Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de 3-amino-1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Compuesto intermedio n.º 48-3**, 4,82 g, 20,7 mmol), 4-bromo-2-fluoropiridina (5,45 g, 31,0 mmol),

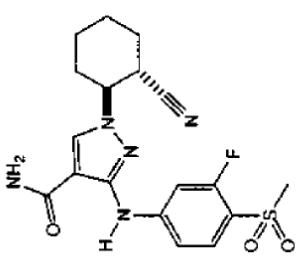
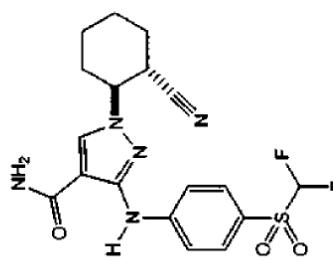
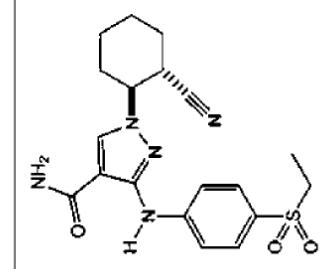
45 K₃PO₄ (6,58 g, 31,0 mmol), y X-Phos (2,96 g, 6,20 mmol) en dioxano (67 ml) durante 5 minutos, y a continuación se añadió Pd₂(dba)₃ (1,89 g, 2,07 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, y se calentó a 100 °C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron porciones adicionales

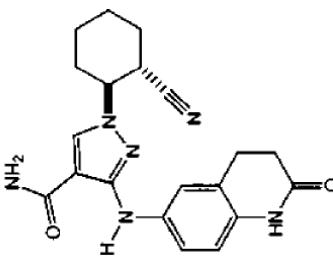
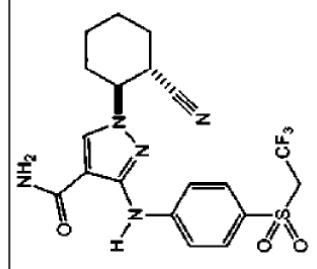
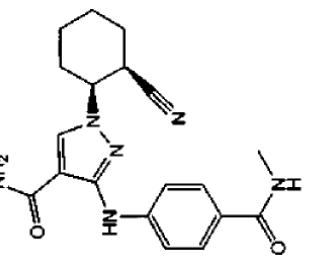
- de X-Phos (500 mg, 1,00 mmol) y Pd₂(dba)₃ (500 mg, 0,540 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 45 minutos más, y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y la solución lavada se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 85-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.^o 17-1.** RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,31 (dt, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 2,02 (cd, J = 12,2, 3,7 Hz, 1H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,59-1,40 (m, 2H). EMBR (ESI) calc. para C₁₆H₁₈FN₆O [M+H]⁺: 329, Encontrado: 329.
- Los ejemplos siguientes, divulgados en la **TABLA 17** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.^o 31** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.^o 17-1**, y opcionalmente usando los métodos de resolución quirales descritos para los **Ejemplos 42-45** o los **Compuestos intermedios 50-1 y 50-2**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

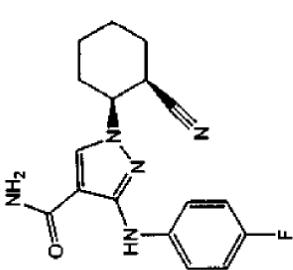
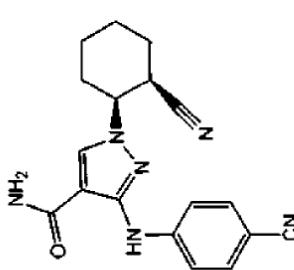
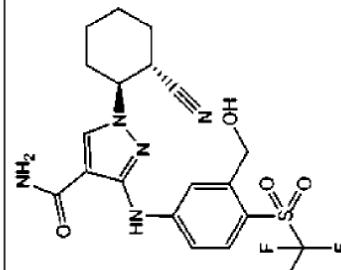
TABLA 17:

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
17-2		4-[4-carbamoyl-3-({4-[(trifluoromethyl)sulfoni]fenyl}amino)-1H-pirazol-1-yl]-3-cianoclohexanocarboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 542, Encontrado 542
17-3		1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(2-(trifluorometil)piridin-4-yl)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 379, Encontrado 379
17-4		1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(4-(methylcarbamoyl)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 367, Encontrado 367

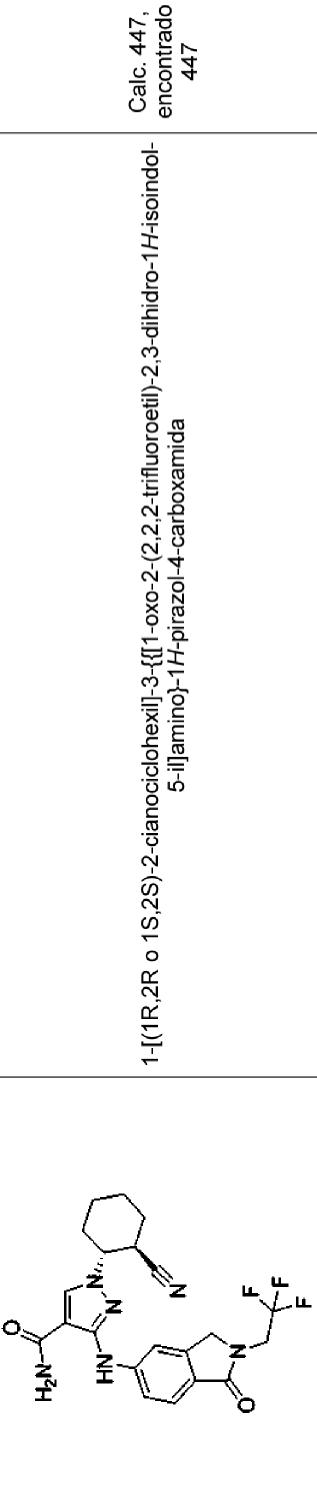
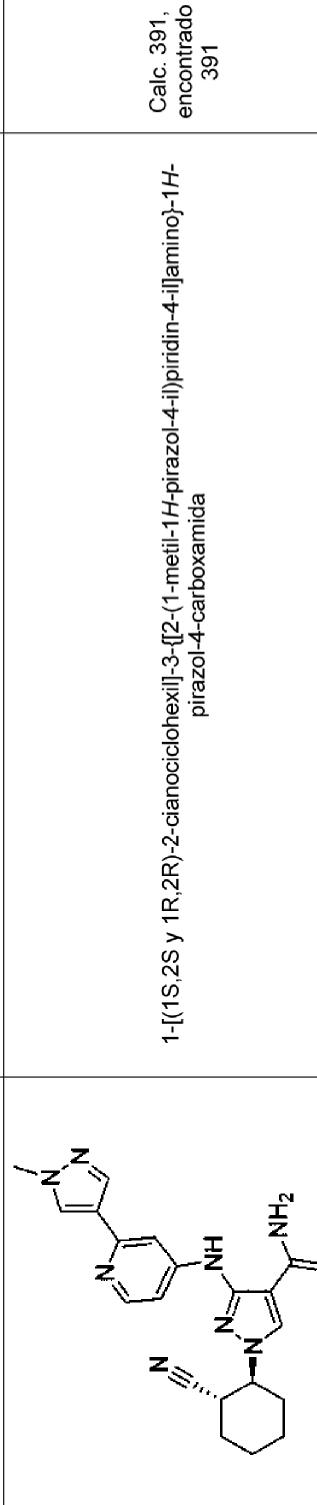
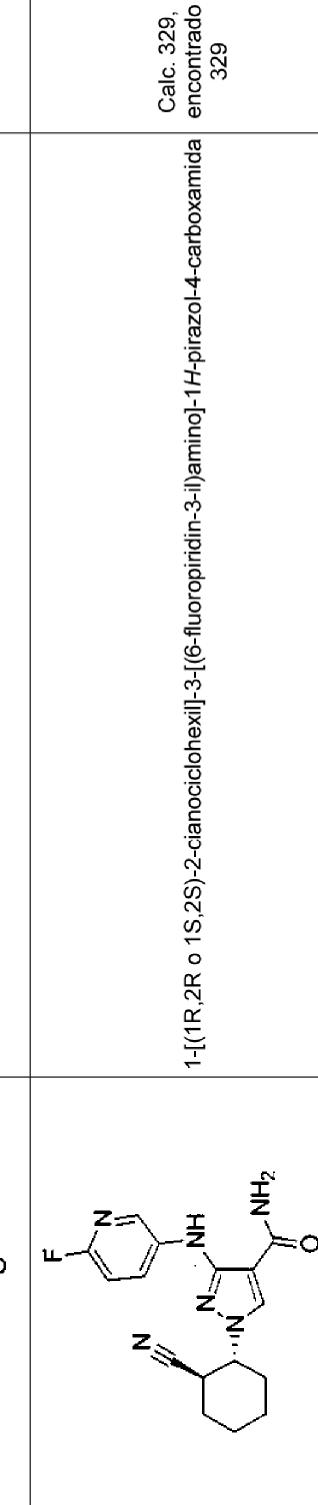
<p>17-5</p>	<p>1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(4-cianofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 335, Encontrado 335</p>
<p>17-6</p>	<p>1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)feniil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 392, Encontrado 392</p>
<p>17-7</p>	<p>3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 345, Encontrado 345</p>

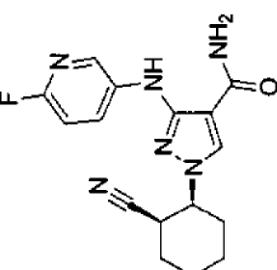
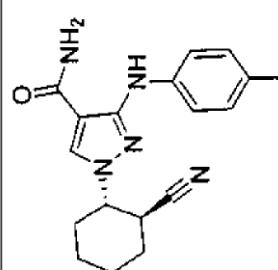
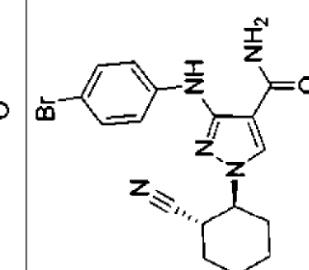
 <p>17-8</p>	<p>1-[(1<i>S</i>,2<i>S</i> y 1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-cianociclohexil]-3-[(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 406, Encontrado 406</p>
 <p>17-9</p>	<p>1-[(1<i>S</i>,2<i>S</i> y 1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-cianociclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 424, Encontrado 424</p>
 <p>17-10</p>	<p>1-[(1<i>S</i>,2<i>S</i> and 1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-cianociclohexil]-3-[(4-(etilsulfonil)fenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 402, Encontrado 402</p>

 <p>17-11</p> <p>1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 379, Encontrado 379</p>	 <p>17-12</p> <p>1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-dianociclohexil]-3-((4-[(2,2,2-trifluoroethyl)sulfonil]fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 456, Encontrado 456</p>	 <p>17-14</p> <p>1-[(1 S,2R y 1R,2S)-2-cianociclohexil]-3-[(4-(methylcarbamoyl)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 367, Encontrado 367</p>
---	---	--

 <p>17-15</p> <p>1-[(1S,2R y 1R,2S)-2-dianociclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 328, Encontrado 328</p>	 <p>17-16</p> <p>1-[(1S,2R y 1R,2S)-2-dianociclohexil]-3-[(4-cianofenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 335, Encontrado 335</p>	 <p>17-17</p> <p>1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-dianociclohexil]-3-[(3-(hidroximetil)-4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 472, Encontrado 472</p>
--	---	--

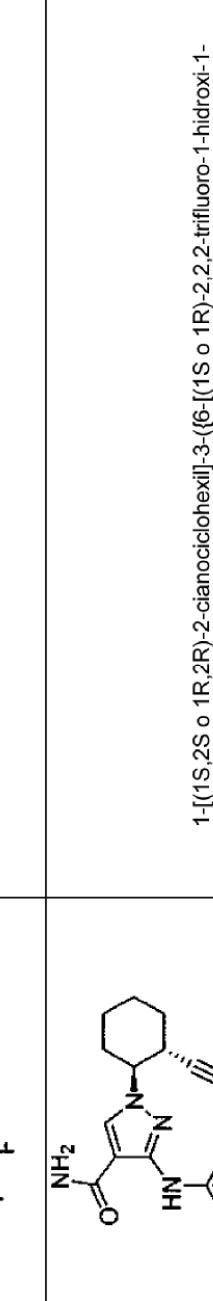
<p>17-18</p> <p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 328, Encontrado 328</p>	<p>17-19</p> <p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 329, encontrado 329</p>	<p>17-20</p> <p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 447, encontrado 447</p>
--	---	---

 <p>17-21</p> <p>1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil]-3-{[1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 447, encontrado 447</p>	 <p>17-22</p> <p>1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-{[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 391, encontrado 391</p>	 <p>17-23</p> <p>1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil]-3-[{6-fluoropiperidin-3-il}amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 329, encontrado 329</p>
---	--	--

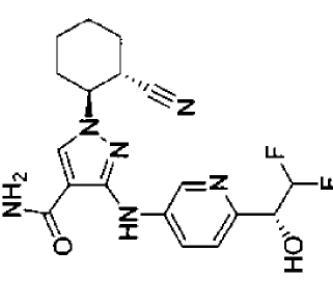
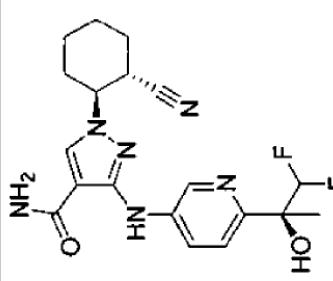
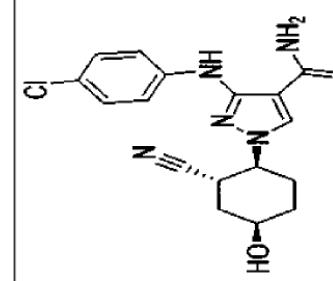
17-24  <p>1-[(1S,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 329, encontrado 329</p>
17-25  <p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(4-formilfenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 338, encontrado 338</p>
17-26  <p>3-[(4-bromofenil)amino]-1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 388, encontrado 388</p>

<p>17-27</p> <p>3-[(4-acetylphenyl)amino]-1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 352, encontrado 352</p>	<p>17-28</p> <p>1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil]-3-{{4-[(2S o 2R)-3,3-trifluoro-2-hidroxi-1,1-dimetilpropil]fenil}amino}-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 450, encontrado 450</p>	<p>17-29</p> <p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-{{4-[(2S o 2R)-3,3-trifluoro-2-hidroxi-1,1-dimetilpropil]fenil}amino}-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 450, encontrado 450</p>
---	---	---

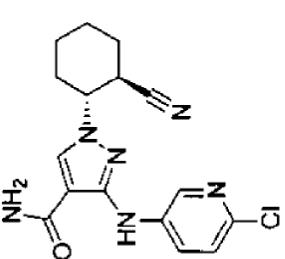
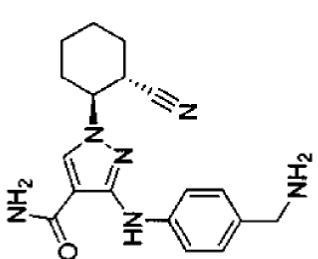
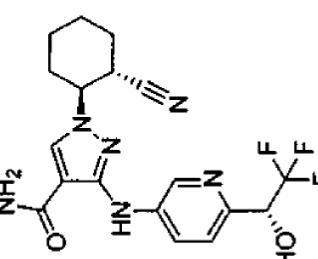
<p>17-30</p>	<p>1-[[(1<i>R</i>,2<i>R</i>) o 1<i>S</i>,2<i>S</i>]-2-cianociclohexil]-3-{{4-[(2<i>R</i> o 2<i>S</i>)-3,3-trifluoro-2-hidroxi-1,1-dimetilpropil]fenil}amino}-1-<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 450, encontrado 450</p>
<p>17-31</p>	<p>1-[[(1<i>S</i>,2<i>S</i> o 1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-cianociclohexil]-3-{{4-[(2<i>R</i> o 2<i>S</i>)-3,3-trifluoro-2-hidroxi-1,1-dimetilpropil]fenil}amino}-1-<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 450, encontrado 450</p>

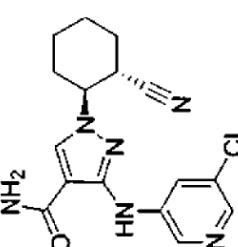
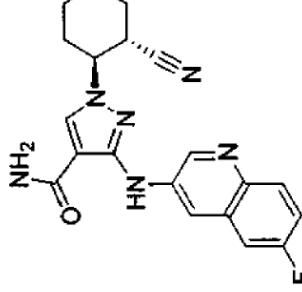
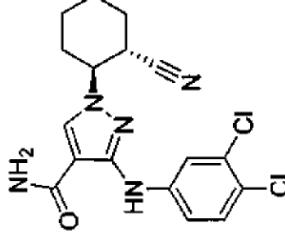
 <p>17-32</p> <p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexyl]-3-({(3-fluoro-4-[(2S o 2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-dimetilpropil]fenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 468, encontrado 468</p>
 <p>17-33</p> <p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexyl]-3-({(3-fluoro-4-[(2R o 2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-dimetilpropil]fenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 468, encontrado 468</p>
 <p>17-34</p> <p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexyl]-3-({(8-[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]piridin-3-)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 423, encontrado 423</p>

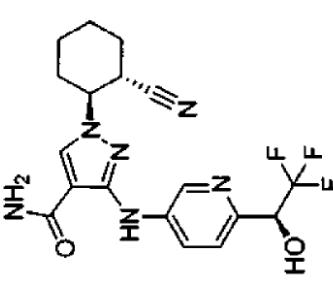
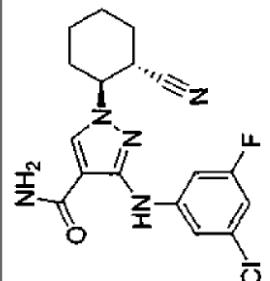
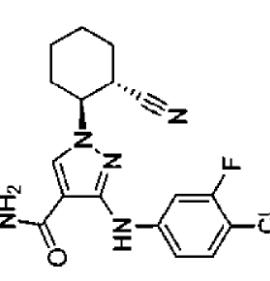
<p>17-35</p>	<p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-{[6-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]piridin-3-]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 423, encontrado 423</p>
<p>17-36</p>	<p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-{[4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxiethyl]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 408, encontrado 498</p>
<p>17-37</p>	<p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-{[6-[(1S o 1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]piridin-3-]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 391, encontrado 391</p>

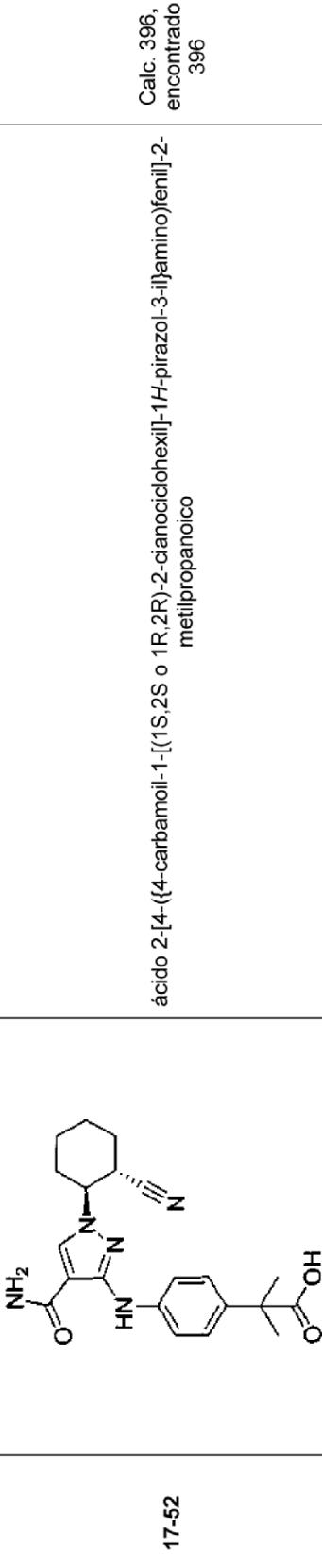
 <p>17-38</p>	<p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-((6-[(1R o 1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]piridin-3-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 391, encontrado 391</p>
 <p>17-39</p>	<p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-((6-[(1S o 1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]piridin-3-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 405, encontrado 405</p>
 <p>17-40</p>	<p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-((6-[(1R o 1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]piridin-3-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 405, encontrado 405</p>

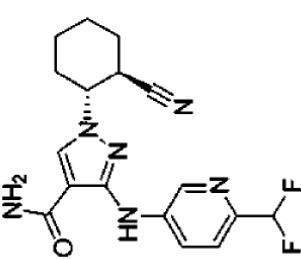
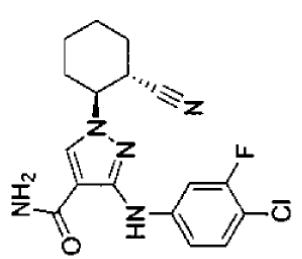
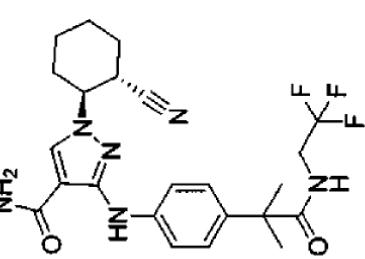
<p>17-41</p>	<p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[{7-fluoroquinolin-3-il}amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 379,0, encontrado 379</p>
<p>17-42</p>	<p>3-[{6-cloropiridin-3-il}amino]-1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 345, encontrado 345</p>
<p>17-43</p>	<p>ácido 2-[4-{(4-carbamoi-1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il]amino}fenil]-2-metilpropanoico</p> <p>Calc. 396, encontrado 396</p>

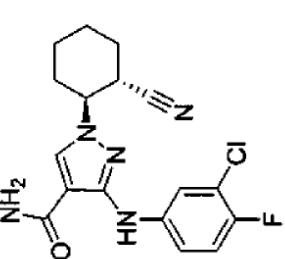
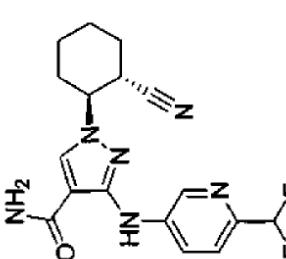
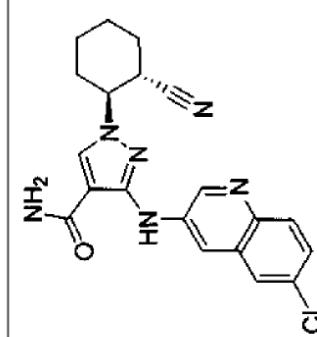
 <p>17-44</p>	<p>3-[(6-chloropurin-3-yl)amino]-1-[(1 R,2R o 1S,2S)-2-cyanocyclohexyl]-1H-pyrazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 345, encontrado 345</p>
 <p>17-45</p>	<p>3-[(4-(aminomethyl)phenyl)amino]-1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cyanocyclohexyl]-1H-pyrazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 339, encontrado [M-NH₂]32.2</p>
 <p>17-46</p>	<p>1-[(1S,2S o 1 R,2R)-2-cyanocyclohexyl]-3-((6-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl]pyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 409, encontrado 409</p>

17-47  <p>3-[(5-chloropiperidin-3-yl)amino]-1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 345, encontrado 345</p>
17-48  <p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(6-fluoroquinolin-3-yl)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 379, encontrado 379</p>
17-49  <p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(3,4-dichlorofenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 378, encontrado 378</p>

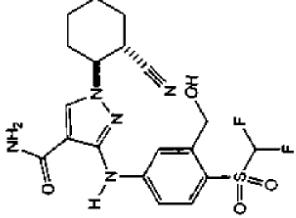
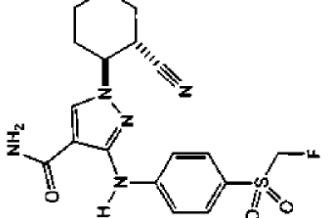
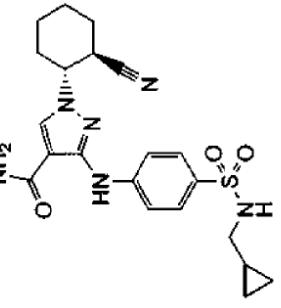
 <p>17-50</p> <p>1-[(1S,2S o 1 R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(6-[(1S o 1 R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxiethyl]piridin-3-il]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 409, encontrado 409</p>	 <p>17-51</p> <p>3-[(3-cloro-5-fluorofenil)amino]-1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 362, encontrado 362</p>	 <p>17-52</p> <p>3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 362, encontrado 362</p>
--	---	--

 <p>17-52</p> <p>ácido 2-[4-((4-carbamoyl-1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il]amino)fenil]-2-metilpropanoico</p>	<p>Calc. 396, encontrado 396</p>
 <p>17-53</p> <p>1-((1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil)-3-(piridazin-4-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 312, encontrado 312</p>
 <p>17-54</p> <p>1-[(1S,2S o 1R, 2R)-2-cianociclohexil]-3-[(3,5-diclorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 378, encontrado 378</p>

 <p>17-55</p> <p>1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil]-3-[{6-(difluorometil)piridin-3-il}amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 361, encontrado 361</p>
 <p>17-56</p> <p>3-[{(4-chloro-3-fluorofenil)amino}-1-{(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil}]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 362, encontrado 362</p>
 <p>17-57</p> <p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[{(4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-[{(2,2,2-trifluoroetil)amino}ethyl]fenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 477, encontrado 477</p>

 <p>17-58</p>	<p>3-[(3-chloro-4-fluorofenil)amino]-1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 362, encontrado 362</p>
 <p>17-59</p>	<p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(6-(difluoromethyl)piridin-3-il)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 361, encontrado 361</p>
 <p>17-60</p>	<p>3-[(6-chloroquinolin-3-il)amino]-1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 395, encontrado 395</p>

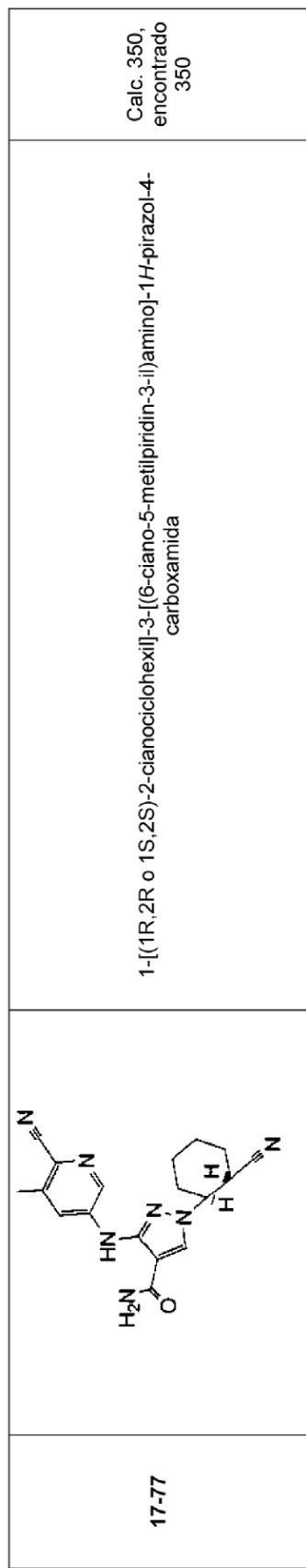
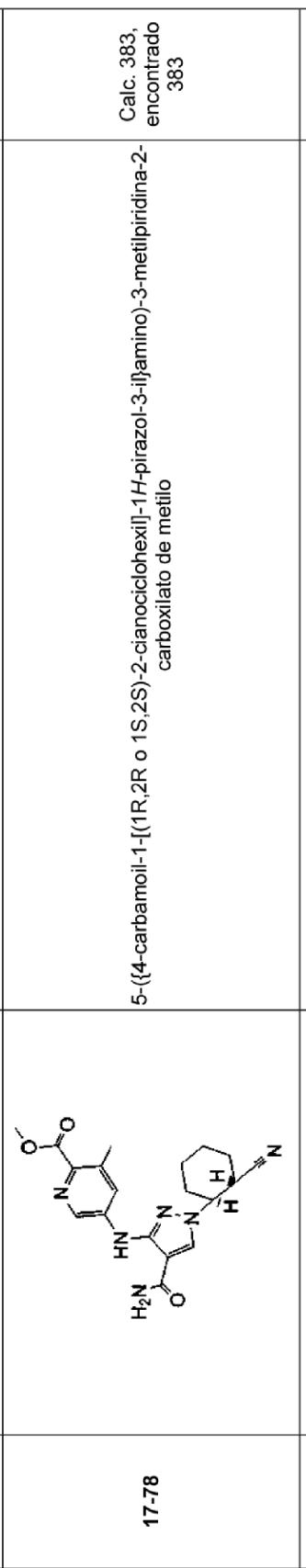
<p>17-61</p>	<p>3-[7-cloroquinolin-3-yl]amino]-1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 395, encontrado 395</p>
<p>17-62</p>	<p>1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-yl)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 416, Encontrado 416</p>
<p>17-63</p>	<p>1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(1,1-dioxido-1-benzotiofen-5-yl)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 398, Encontrado 398</p>

 <p>17-64</p> <p>1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfoni]l]-3-(hidroximetil)fenil]amino)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida Calc. 454, Encontrado 454</p>	 <p>17-65</p> <p>1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(4-[(fluorometil)sulfoni]fenil]amino)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida Calc. 406, Encontrado 406</p>	 <p>17-66</p> <p>1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil]-3-[(4-[(ciclopropilmetil)sulfamoil]fenil]amino)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida Calc. 443, encontrado 443</p>
--	---	---

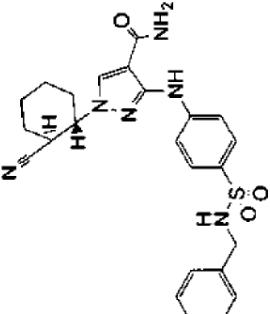
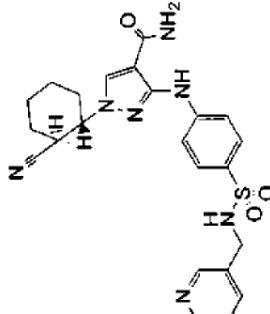
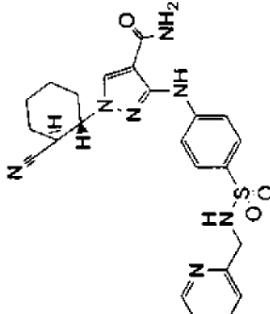
<p>17-67</p> <p>1-[1R,2R o 1S,2S]-2-cianociclohexil]-3-[{4-(piridin-2-ylsulfamoyl)fenil}amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 466.0, encontrado 466</p>	<p>17-68</p> <p>1-[1R,2R o 1S,2S]-2-cianociclohexil]-3-[{4-[2-morfolin-4-yletil]sulfamoyl}fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 502, encontrado 502</p>	<p>17-69</p> <p>3-[{4-[4-benzo[1,2-d]imidazol-1-yl]sulfonil}fenil]amino)-1-[{1R,2R o 1S,2S}-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 547, encontrado 547</p>
---	---	---

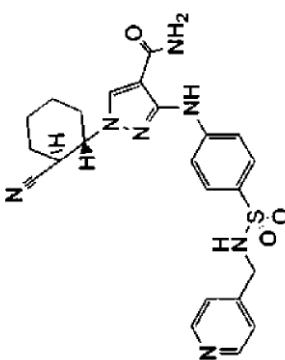
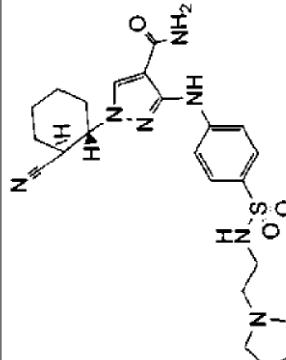
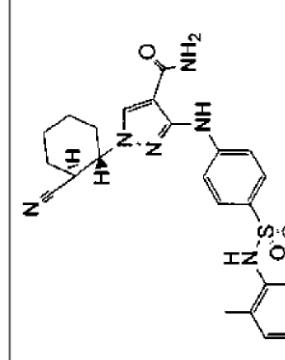
<p>17-70</p> <p>5-{{4-carbamoi-1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il}amino)piridina-2-carboxilato de metilo</p> <p>Calc. 369, encontrado 369</p>	<p>17-71</p> <p>N-tert-butil-5-{{4-carbamoi-1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il}amino)piridina-3-carboxamida</p> <p>Calc. 410, encontrado 410</p>	<p>17-72</p> <p>5-{{4-carbamoi-1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il}amino)piridina-3-carboxilato de metilo</p> <p>Calc. 369, encontrado 369</p>
---	--	---

<p>17-73</p>	<p>1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-3-[(5-metilpiridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 325, encontrado 325</p>
<p>17-74</p>	<p>1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil]-3-[(5-cianopiridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 336, encontrado 336</p>
<p>17-75</p>	<p>1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil]-3-[(6-cianopiridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 336, encontrado 336</p>

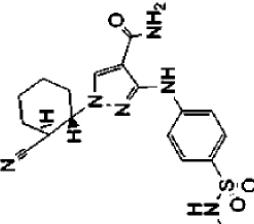
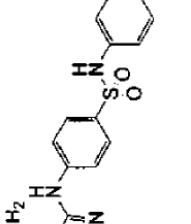
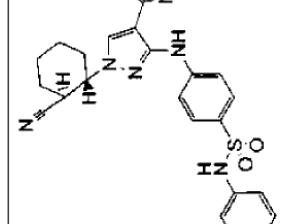
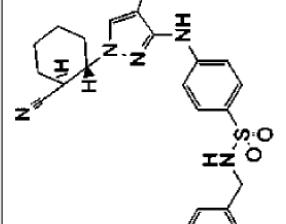
 <p>17-77</p> <p>1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil]-3-[(6-oiano-5-metilpiridin-3-yl)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 350, encontrado 350</p>	 <p>17-78</p> <p>5-({4-carbamoi-1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil]-1<i>H</i>-pirazol-3-yl}amino)-3-metilpiridina-2-carboxilato de metilo</p> <p>Calc. 383, encontrado 383</p>	 <p>17-79</p> <p>1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil]-3-[(6-ciano-5-fluoropiridin-3-yl)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 354, encontrado 354</p>
---	---	---

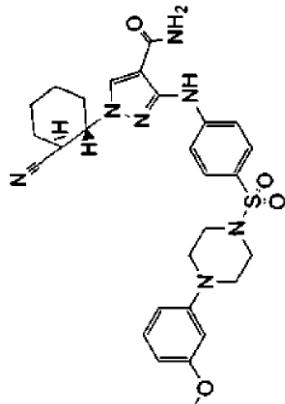
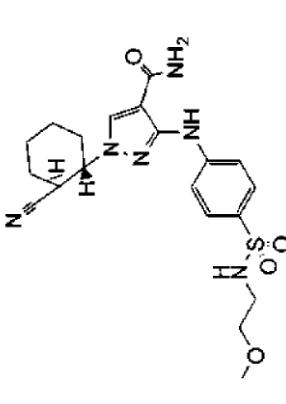
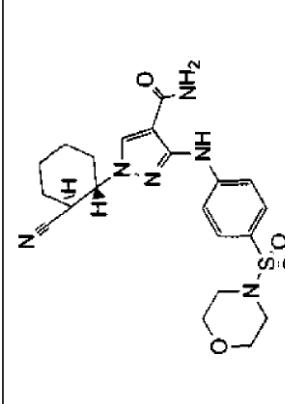
<p>17-80</p> <p>1-[<i>(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil</i>]-3-[<i>(6-ciclopropilpiridin-3-il)amino</i>]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 351, encontrado 351</p>	<p>17-81</p> <p>1-[<i>(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil</i>]-3-[<i>{4-(piridin-4-ilsulfamoi)feni}amino</i>]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 466, encontrado 466</p>	<p>17-82</p> <p>1-[<i>(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil</i>]-3-[<i>{4-(ciclohexilsulfamoi)feni}amino</i>]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 471, encontrado 471</p>
--	---	---

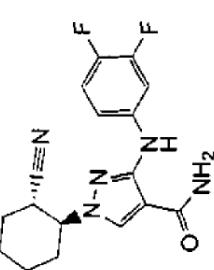
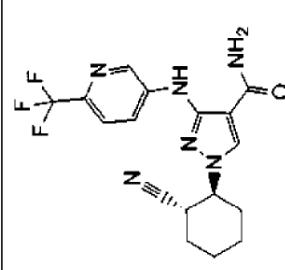
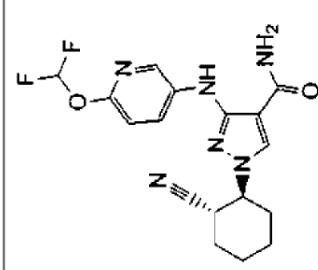
 <p>17-83</p> <p>3-[(4-(benzilsulfamoyl)fenil)amino]-1-[(1R,2R or 1S,2S)-2-cianociclohexil]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 479, encontrado 479</p>	 <p>17-84</p> <p>1-[(1R,2R or 1S,2S)-2-cianociclohexil]-3-[(4-[(pyridin-4-ylmethyl)sulfamoyl]fenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 480, encontrado 480</p>	 <p>17-85</p> <p>1-[(1R,2R or 1S,2S)-2-cianociclohexil]-3-[(4-[(pyridin-4-ylmethyl)sulfamoyl]fenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 480, encontrado 480</p>
--	--	---

 <p>17-86</p> <p>1-[1R,2R o 1S,2S]-2-dianociclohexil]-3-[(4-[(piridin-4-ilmetil)sulfamoil]fenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 480, encontrado 480</p>	 <p>17-87</p> <p>1-[1R,2R o 1S,2S]-2-dianociclohexil]-3-[(4-[(2-pirrolidin-1-il)fenil]amino)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 486, encontrado 486</p>	 <p>17-88</p> <p>1-[1R,2R o 1S,2S]-2-dianociclohexil]-3-[(4-[(2,6-dimetilfenil)sulfamoil]fenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 493, encontrado 493</p>
---	---	---

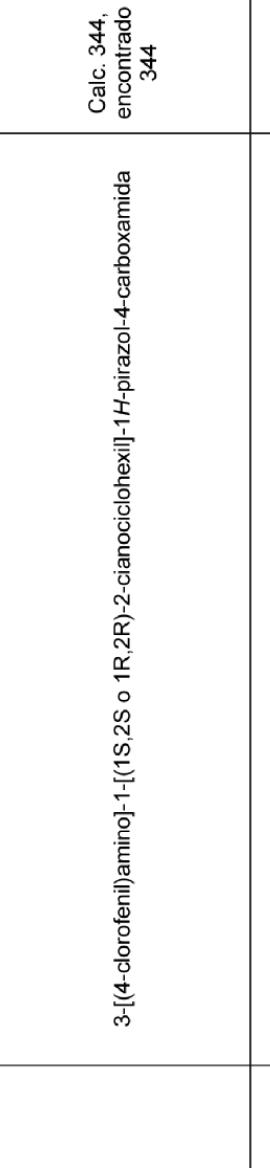
17-89 <p>Calc. 500, encontrado 500</p>	17-90 <p>Calc. 513, encontrado 513</p>	17-91 <p>Calc. 513, encontrado 513</p>	17-92 <p>Calc. 515, encontrado 515</p>
--	--	--	--

 17-93	<p>1-[(1<i>R</i>,2<i>R</i> o 1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-cianociclohexil]-3-[(4-[(1-metiletil)sulfamoi]fenil]amino)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 431, encontrado 431</p>
 17-94	<p>1-[(1<i>R</i>,2<i>R</i> o 1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-cianociclohexil]-3-[(4-(quinolin-7-ilsulfamoi)fenil]amino)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 516, encontrado 516</p>
 17-95	<p>1-[(1<i>R</i>,2<i>R</i> o 1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-cianociclohexil]-3-[(4-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfamoi]fenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 533, encontrado 533</p>
 17-96	<p>1-[(1<i>R</i>,2<i>R</i> o 1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-cianociclohexil]-3-[(4-[(4-(trifluorometil)bencil)sulfamoi]fenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 547, encontrado 547</p>

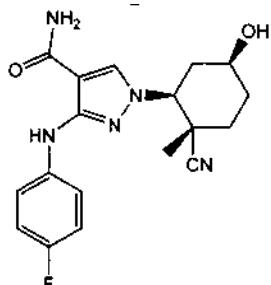
 <p>17-97</p> <p>1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil]-3-[(4-[4-(3-metoxifenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 564, encontrado 564</p>	 <p>17-98</p> <p>1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil]-3-[(4-[2-metoxietil)sulfamoilfenil]amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 447, encontrado 447</p>	 <p>17-99</p> <p>1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianociclohexil]-3-[(4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenilamino)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 459, encontrado 459</p>
--	---	---

17-100 	1-[<i>(1S,2S</i> y <i>1R,2R</i>)-2-cianociclohexil]-3-[<i>(3,4-difluorofenyl)amino</i>]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida Calc. 346, encontrado 346
17-101 	1-[<i>(1S,2S</i> o <i>1R,2R</i>)-2-cianociclohexil]-3-[<i>{6-(trifluoromethyl)pyridin-3-il}amino</i>]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida Calc. 379, encontrado 379
17-102 	1-[<i>(1S,2S</i> y <i>1R,2R</i>)-2-cianociclohexil]-3-[<i>{6-(difluoromethoxy)pyridin-3-il}amino</i>]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida Calc. 377, encontrado 377

<p>17-103</p>	<p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-{{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 376, encontrado 376</p>
<p>17-104</p>	<p>3-[(4-chlorofenil)amino]-1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 344, encontrado 344</p>
<p>17-105</p>	<p>1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-{{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 378, encontrado 378</p>

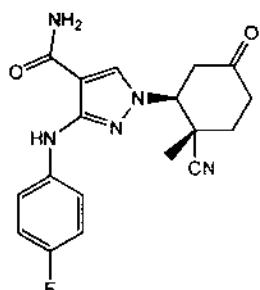
17-106 	1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 394, encontrado 394
17-107 	3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 344, encontrado 344
17-108 	3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 344, encontrado 344
17-109 	1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[[6-(trifluorometil)piridin-3-]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 379, encontrado 379

Esquema 56
Ejemplo n.º 18



5

1-((1S,2S,5S) y 1R,2R,5R)-2-Ciano-5-hidroxi-2-metilciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida



10

Etapa A: 1-((1S,2S) y 1R,2R)-2-Ciano-2-metil-5-oxociclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

Se añadió DBU (1,0 ml, 6,7 mmol) a una mezcla de 1-metil-4-oxociclohex-2-enocarbonitrilo (1,00 g, 5,18 mmol) y 3-[4-fluorofenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (Compuesto intermedio n.º 44-7, 1,14 g, 5,18 mmol) en etanol (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 23 °C, y a continuación se adsorbió sobre gel de sílice al vacío y se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH de 0 al 10% en DCM). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío (baño de agua a 23 °C) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para $C_{18}H_{19}FN_5O_2$ [M+H]⁺: 356, Encontrado: 356.

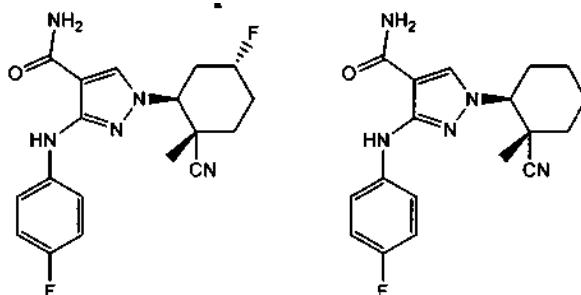
20

Etapa B: 1-((1S,2S,5S) y 1R,2R,5R)-2-Ciano-5-hidroxi-2-metilciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

Se añadió borohidruro sódico (10 mg, 0,27 mmol) a una solución de 1-((1S,2S) y 1R,2R)-2-ciano-2-metil-5-oxociclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (48 mg, 0,14 mmol) en THF (0,68 ml) y metanol (0,68 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera, y la solución lavada se secó con sulfato sódico anhidro. La solución seca se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,15 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 6,96 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 4,55 (dd, J = 10,5, 5,0 Hz, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 2,24-1,90 (m, 5H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,30 (s, 3H). EMBR (ESI) calc. para $C_{18}H_{21}FN_5O_2$ [M+H]⁺: 358, Encontrado: 358.

35

Esquema 56
Ejemplo n.º 19-1 y 19-2



1-((1S,2S,SR y 1R,2R,5S)-2-ciano-5-fluoro-2-metilciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida y 1-((1S,2S y 1R,2R)-2-ciano-2-metilciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

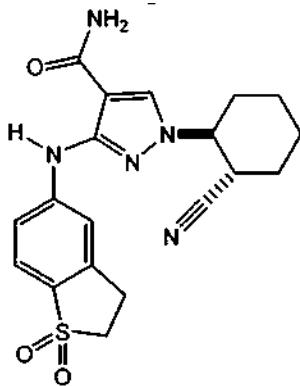
Se añadió BAST (47 mg, 0,21 mmol) a una mezcla de 1-((1S,2S,5S y 1R,2R,5R)-2-ciano-5-hidroxi-2-metilciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (38 mg, 0,11 mmol) en DCM (2,1 ml) a 0 °C. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. 20 minutos después de la adición de BAST, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera, y la solución lavada se secó con sulfato sódico anhidro. La solución seca se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar una mezcla de isómeros de olefina y un producto fluorado. El producto de reacción en bruto (36 mg, 0,11 mmol) se disolvió en THF (2,1 ml), y se añadió paladio (10% sobre carbono, 45 mg, 0,040 mmol). El matraz se equipó con un adaptador de tres vías con salidas para vacío y un globo de hidrógeno. Alternativamente, en la mezcla de reacción se hizo el vacío y se llenó con hidrógeno tres veces, a continuación se dejó en agitación bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de algodón, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC en fase invertida (usando una elución en gradiente de MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar los compuestos del título.

Ejemplo 19-1: Primer producto a eluir desde la HPLC de fase invertida; 1-((1S,2S,5R y 1R,2R,5S)-2-ciano-5-fluoro-2-metilciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,15 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,17 (d a, J = 48,0 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 11,0, 4,5 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 36,0, 14,5, 11,5, 3,0 Hz, 1H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,09-1,93 (m, 3H), 1,39 (s, 3H).

EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₂₀F₂N₅O [M+H]⁺: 360, Encontrado: 360.

Ejemplo 19-2: Segundo producto a eluir desde la HPLC de fase invertida; 1-((1S,2S y 1R,2R)-2-ciano-2-metilciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 6,97 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,56 (s a, 2H), 4,21 (dd, J = 11,0, 3,7 Hz, 1H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,15 (td, J = 14,0, 3,2 Hz, 1H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,74-1,47 (m, 4H), 1,36 (s, 3H). EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₂₁FN₅O [M+H]⁺: 342, Encontrado: 342.

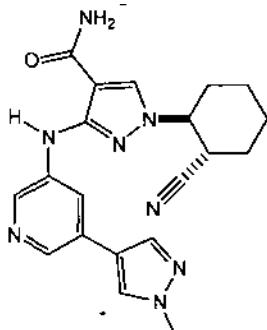
30 Esquema 30
Ejemplo n.^o 20



35 1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-Cianociclohexil]-3-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida

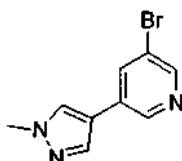
[(1S,2S y 1R,2R)-2-Cianociclohexil]-3-[(1,1-dioxido-1-benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo n.^o 17-82**, 0,11 g, 0,28 mmol) se disolvió en EtOAc:EtOH 1:1 (55 ml) y se añadió a un agitador Parr. Se añadió paladio al 10 % sobre carbón activo (0,03 g, 0,03 mmol) y la mezcla resultante se sometió a vacío y H₂ gas (4x) alternantes. A continuación, la mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (50 psi) durante 1,5 horas. A continuación, la mezcla se sometió a vacío y N₂ gas (4x) alternantes. La mezcla se filtró a través de celite y se enjuagó con DCM. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 0-60% en hexanos seguido de una elución en gradiente de MeOH 0-10% en DCM). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.^o 20**. RMN ¹H (500 MHz, EDCl₃): δ 9,29 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 5,22 (s a, 2H), 4,05-3,95 (m, 1H); 3,48 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,15-1,90 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 1H), 1,50-1,30 (m, 2H). EMBR (ESI) calc. para C₁₉H₂₁N₅O₃S [M+H]⁺: 400, Encontrado: 400.

Esquema 24
Ejemplo n.^o 21-1



5

1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-Cianociclohexil]-3-[(5-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)piridin-3-yl)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida



10

Etapa A: 3-Bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)piridina

3,5-Dibromopiridina (500 mg, 2,11 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pirazol (400 mg, 1,9 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) en diclorometano (172 mg, 0,211 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1,34 g, 6,33 mmol) se combinaron en un vial para microondas de 20 ml y se disolvieron en dioxano (9 ml) y agua (1 ml). El vial se cerró herméticamente y se lavó abundantemente con argón. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas. El vial se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución se filtró a continuación y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH 0-10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,91 (s, 3H). EMBR (ESI) calc. para C₉H₈BrN₃ [M+H]⁺: 238, Encontrado: 238.

Etapa B: 1-((1S,2S o 1R,2R)-2-Cianociclohexil)-3-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)piridin-3-yl)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

3-Bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)piridina (51 mg, 0,21 mmol), 3-amino-1-((1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida (50 mg, 0,21 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,021 mmol), 2-di-t-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (31 mg, 0,064 mmol) y K₃PO₄ (136 mg, 0,643 mmol) se combinaron en un vial de 4 ml y se mezclaron con 1,4-dioxano (1,0 ml). El vial se tapó y se lavó abundantemente con argón. La reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a continuación con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó usando HPLC preparativa en fase invertida accionada por masas (MeCNagua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v) para dar el compuesto del título en forma de una sal trifluoroacetato. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (a, 1H), 7,32 (a, 1H), 4,49 - 4,44 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,36 - 3,31 (m, 1H), 2,18 - 2,15 (m, 1H), 2,02 - 1,99 (m, 1H), 1,89 - 1,70 (m, 4H), 1,50 - 1,42 (m, 1H), 1,35 - 1,28 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₂₂N₈O [M+H]⁺: 391, Encontrado: 391.

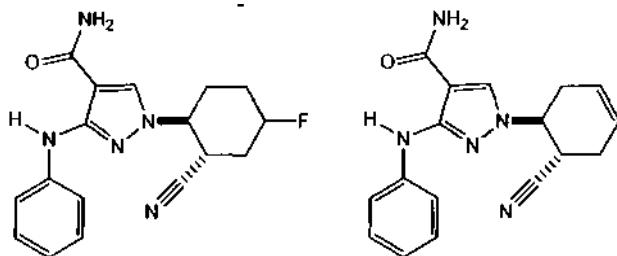
40 Los siguientes compuestos que aparecen en la TABLA 18 se prepararon de acuerdo con el Esquema n.^o 26 siguiendo procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo n.^o 21-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 18:

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
21-2		1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(6-(1-metil- 1 H-pirazol-4-il)piridin-3-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 391, Encontrado 391
21-3		1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(6-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 377, Encontrado 377

Esquema 33
Ejemplo n.º 22-1 y 22-2

5

1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-Ciano-4-fluorociclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida y 1-[(1S,6S)-6-cianociclohex-3-en-1-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

10 1-[(1S,2S,4R y 1R,2R,4S)-2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida (25 mg, 0,077 mmol) se disolvió en DCM (0,77 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió BAST (0,014 ml, 0,077 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (2 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida accionada por masas (MeCNagua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación y se liofilizó para proporcionar los compuestos del título,

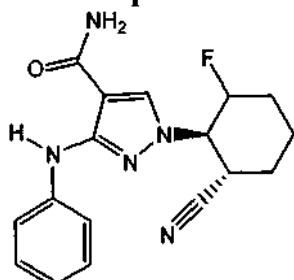
15 **Ejemplo n.º 22-1**, 1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-Ciano-4-fluorociclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida: RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,15 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 2H), 7,16 (s a, 1H), 6,82 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 4,77 (ddddd, J = 48, 10,5, 10,5, 4,5, 4,5 Hz, 1H), 4,51 (ddd, J = 10,5, 10,5, 5,5 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 11,5, 11,5 Hz, 1H), 2,18-1,90 (m, 5H), 1,70 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₁₈FN₅O [M+H]⁺: 328, Encontrado: 328.

20 **Ejemplo n.º 22-2**, 1-[(1S,6S)-6-cianociclohex-3-en-1-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,16 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,24 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 7,15 (s, 1H); 6,81 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 5,69-5,73 (m, 2H); 4,66 (td, J = 10,3, 5,7 Hz, 1 H); 3,52 (td, J = 10,5, 5,9 Hz, 1 H); 2,40-2,70

(m, 4 H). EMBR (ESI) calc. para $C_{17}H_{18}FN_5O$ $[M+H]^+$: 308, Encontrado: 308.

Esquema 33
Ejemplo n.^o 23-1

5



1-[(1R,2S y 1S,2R)-2-Ciano-6-fluorociclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

- 10 Una solución de 3-anilino-1-[(1R,2S,6R y 1S,2R,6S)-2-ciano-6-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida (Ejemplo n.^o 2-6, 43 mg, 0,13 mmol) en DCM se enfrió a 0 °C y se dejó en agitación. Se añadió BAST (0,12 ml, 0,66 mmol) a la mezcla, y a continuación el baño de refrigeración se retiró. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 60-100%, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título, Ejemplo n.^o 23-1. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (s, 1H), 7,69 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,7, 0,9 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,50 (s a, 2H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,40 (ddd, J = 28,2, 12,0, 1,8 Hz, 1H), 3,34 (td, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 2,38-2,34 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 1H), 1,82 (dc, J=12,0, 3,9 Hz, 1H), 1,76-1,60 (m, 3H). EMBR (ESI) calc. para $C_{17}H_{19}FN_5O$ $[M+H]^+$: 328, Encontrado: 328.
- 15
- 20
- 25

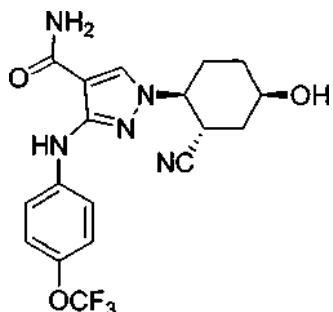
Los siguientes compuestos que aparecen en la TABLA 19 se prepararon de acuerdo con el Esquema n.^o 33 siguiendo procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo n.^o 23-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 19:

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta $[M+H]^+$
23-2		1-[(1R,2R y 1S,2S)-2-ciano-6-fluorociclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 328, Encontrado 328

Esquema 36
Ejemplo n.^o 24

30



1-((1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4(R)-hidroxiciclohexil)-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

5 3-Amino-1-((1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida (2,5 g, 10.03 mmol), 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno (1,79 ml, 12,0 mmol), 2-di-terc-butylfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (1,29 g, 3,01 mmol) y KOAc (2,95 g, 30,1 mmol) se combinaron en 2-propanol (50,1 ml). Se burbujeó argón a través de la mezcla resultante durante 10 minutos seguido de la adición de Pd₂(dba)₃ (1,38 g, 1,50 mmol). El matraz se precintó a continuación y se purgó con más cantidad de argón. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 h horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se inactivó con Quadrapure TU durante 10 2 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC (usando una elución en gradiente de MeOH 0-10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,67 (a, 1H), 7,61 - 7,59 (d, 2H), 7,25 - 7,23 (d, 2H), 7,19 (a, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,52 - 3,46 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,76 - 1,72 (m, 2H), 1,66-1,60 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₁₈F₃N₅O₃ [M+H]⁺: 410, 15 Encontrado: 410.

Los siguientes compuestos que aparecen en la **TABLA 20** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.^o 36** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.^o 24**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

20

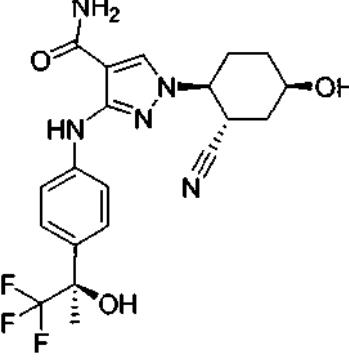
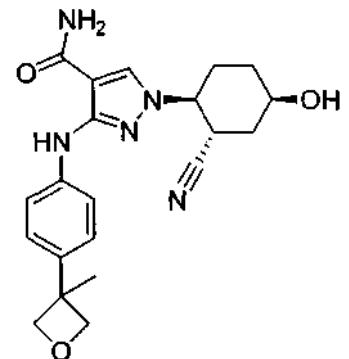
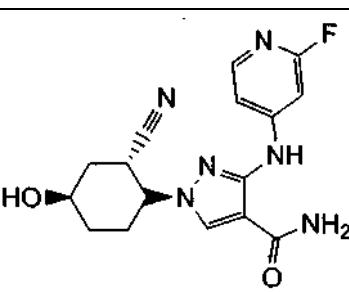
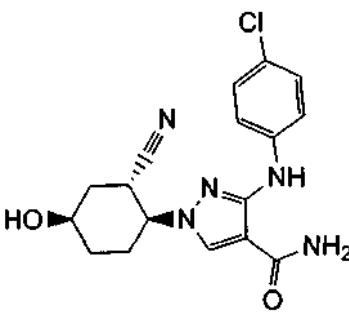
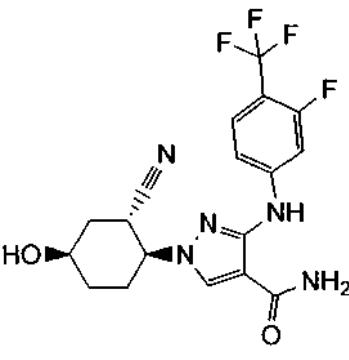
TABLA 20:

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
25-1		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 393, encontrado 393
25-2		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 393, encontrado 393
25-3		3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 378, encontrado 378

25-4		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-cianofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 351, encontrado 351
25-5		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 394, encontrado 394
25-6		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(3,4-diclorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 394, encontrado 394
25-8		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 438, encontrado 438

25-9		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[4-(2-fluoro-1,1-dimetiletil)fenil]amino-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 400, encontrado 400
25-10		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 395, encontrado 395
25-11		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[4-(1-metoxi-1-metiletil)fenil]amino-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 398, encontrado 398
25-12		3-[(6-cloropiridin-3-il)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 361, encontrado 361

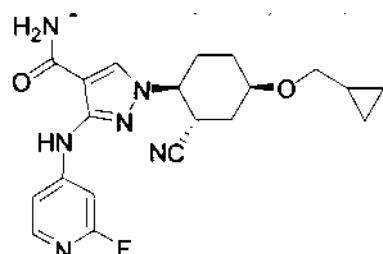
25-13		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-(4-[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 424, encontrado 424
25-14		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-ciclopropilfenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 366, encontrado 366
25-15		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-(4-[(1R o 1 S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 424, encontrado 424
25-16		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(6-(difluorometil)piridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 377, encontrado 377

25-17		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-(4-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 438, encontrado 438
25-20		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[4-(3-metiloxetan-3-il)fenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 396, encontrado 396
25-21		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 345, encontrado 345
25-22		3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 360, encontrado 360
25-23		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 412, encontrado 412

25-24		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 394, encontrado 394
25-25		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{[2-fluoropiridin-4-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 345, encontrado 345
25-26		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 392, encontrado 392
25-27		3-{[4-(4-chlorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 360, encontrado 360
25-28		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{[4-(metilsulfonil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 404, encontrado 404

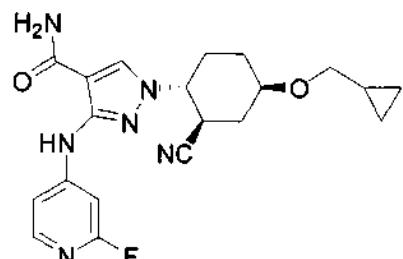
25-29		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 326, encontrado 326
-------	--	---	---------------------------------

Esquema 51
Ejemplo n.^o 26-1. 26-2. 26-3 y 26-4



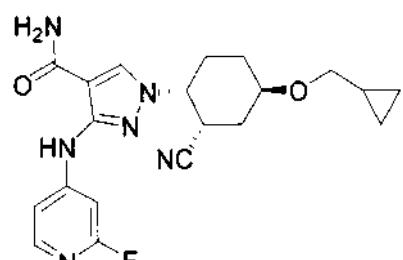
5

1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-Ciano-4-(ciclopropilmetoxy)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (Ejemplo n.^o 26-1)



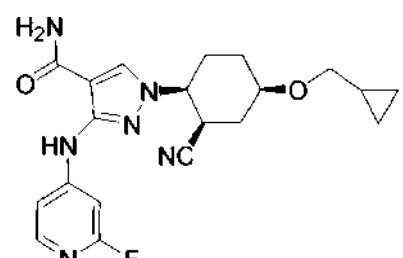
10

1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-Ciano-4-(ciclopropilmetoxy)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (Ejemplo n.^o 26-2)



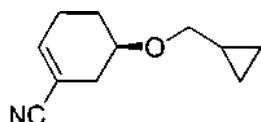
15

1-[(1R,2S,4R o 1S,2R,4R)-2-Ciano-4-(ciclopropilmetoxy)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (Ejemplo n.^o 26-3)



20

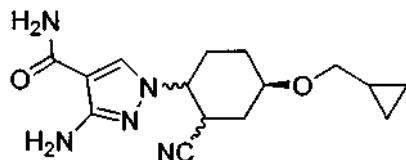
1-[(1S,2R,4R) o (1R,2S,4R)-2-Ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]- 1H-pirazol-4-carboxamida (Ejemplo n.º 26-4)



5

Etapa A: (R o S)-5-(Ciclopropilmetoxi)ciclohex-1-enocarbonitrilo

A la solución de (R o S)-5-Hidroxyciclohex-1-enocarbonitrilo (**Compuesto intermedio n.º 40**, 2,0 g, 16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se añadió hidruro sódico (850 mg, 21 mmol, dispersión al 60% en aceite) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de bromometilciclopropano (3,3 g, 24 mmol). Despues, la mezcla se agitó a 75 °C durante 6 horas, y se diluyó con EtOAc (50 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (2x10 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 2-5 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,63 - 6,62 (m, 1H), 3,69 - 3,66 (m, 1H), 3,34 - 3,32 (m, 2H), 2,54 - 2,49 (m, 1H), 2,38 - 2,30 (m, 1H), 2,29 - 2,24 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 1H), 1,75-1,72 (m, 1H), 1,08 - 1,04 (m, 1H), 0,59 - 0,54 (m, 2H), 0,24 - 0,20 (m, 2H).



20

Etapa B: 3-Amino-1-((4R o 4S)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida

Una solución de (R o S)-5-(ciclopropilmetoxi)ciclohex-1-eno-1-carbonitrilo (800 mg, 4,5 mmol), 3-amino-1H-pirazol-4-carboxamida (1,1 g, 8,9 mmol) y DBU (1,4 g, 9,0 mmol) en etanol (8 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una noche, y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 1-2% en DCM) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. EM ESI: [M+H]⁺ m/z 304.

Etapa C: 1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-Ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]- 1H-pirazol-4-carboxamida y 1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida y 1-[(1R,2S,4R o 1S,2R,4R)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida y 1-[(1S,2R,4R) o (1R,2S,4R)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida

Una mezcla de 3-amino-1-((4R o 4S)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida (860 mg, 2,8 mmol), 4-bromo-2-fluoropiridina (490 mg, 2,8 mmol), KOAc (550 mg, 5,6 mmol), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (290 mg, 0,28 mmol) y t-Bu X-Phos (240 mg, 0,57 mmol) en 2-propanol (8 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos, a continuación se agitó a 60 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 1-2% en DCM) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de 4 diastereómeros. Esta mezcla se separó a continuación mediante HPLC preparativa en fase invertida (usando una elución en gradiente de MeCN al 40-60% en agua con NH₃·H₂O al 0,05%) para proporcionar el isómero principal 1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo n.º 26-1**) en forma de un sólido de color blanquecino, el isómero secundario 1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo n.º 26-2**) en forma de un sólido de color blanquecino, y una mezcla que contenía los 2 diastereoisómeros remanentes. Esta mezcla se resolvió adicionalmente a sus diastereoisómeros componentes mediante HPLC preparativa quiral (Chiralpak IC, 2x25 cm; Fase móvil: EtOH al 50% en hexano con TEA al 0,1%) para proporcionar 1-[(1R,2S,4R o 1S,2R,4R)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 26-3**) y 1-[(1S,2R,4R o 1R,2S,4R)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 26-4**).

Ejemplo 26-1: 1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,92 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,41 - 4,39 (m, 1H), 3,80 - 3,78 (m, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 2,17 - 2,13 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,67 - 1,66 (m, 1H), 1,16 - 1,13 (m, 1H), 0,63 - 0,58 (m, 2H), 0,34 - 0,30 (m, 2H). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 399.

Ejemplo 26-2: 1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,92 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,25 (d, J =

- 6,0 Hz, 1H), 4,41 - 4,39 (m, 1H), 3,60 - 3,46 (m, 2H), 3,43 - 3,32 (m, 2H), 2,60 - 2,57 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 3H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,69 - 1,50 (m, 1H), 1,10 - 1,06 (m, 1H), 0,58 - 0,54 (m, 2H), 0,27 - 0,23 (m, 2H). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 399. Ejemplo 26-3: 1-[(1R,2S,4R o 1S,2R,4S)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,94 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,27 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,52 (m, 1H), 3,80 - 3,78 (m, 2H), 3,55 - 3,34 (m, 2H), 2,57 - 2,49 (m, 2H), 2,26 - 2,25 (m, 1H), 2,31 - 1,97 (m, 2H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 1,14 - 1,12 (m, 1H), 0,58 - 0,53 (m, 2H), 0,39 - 0,30 (m, 2H). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 399.
- Ejemplo 26-4: 1-[(1S,2R,4R o 1R,2S,4S)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,21 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,49 - 4,46 (m, 1H), 3,85 - 3,84 (m, 1H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 3,39 - 3,37 (m, 2H), 2,44 - 2,40 (m, 1H), 2,30 - 2,22 (m, 3H), 1,85 - 1,77 (m, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 1H), 1,03 - 1,00 (m, 1H), 0,53 - 0,48 (m, 2H), 0,24 - 0,19 (m, 2H). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 399.

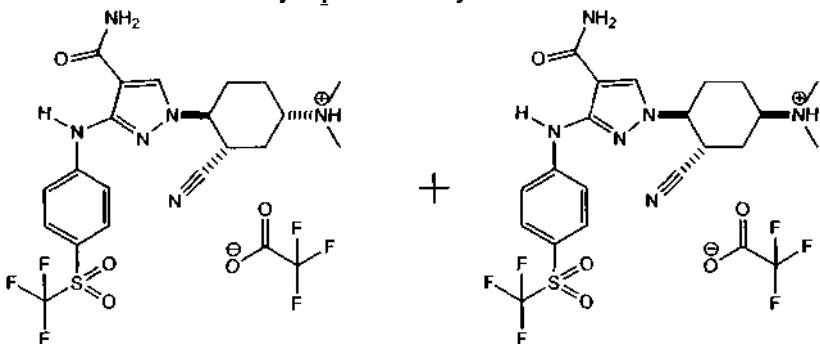
Los siguientes compuestos que aparecen en la TABLA 21 se prepararon de acuerdo con el Esquema n.^o 51 siguiendo procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo n.^o 26-1-4, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 21:

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
26-5		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-{4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 478, encontrado 478
26-6		1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-{4-[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 478, encontrado 478
26-7		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-{4-[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenilo amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 478, encontrado 478

<p>26-8</p>	<p>1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-[(4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-4-hidroxietil]fenilo amino)-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 478, encontrado 478</p>
<p>26-9</p>	<p>1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 398, encontrado 398</p>
<p>26-10</p>	<p>1-[(1R,2R,4S o 1S,2S,4R)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 398, encontrado 398</p>
<p>26-11</p>	<p>1-[(1R,2S,4S o 1S,2R,4R)-2-ciano-4-(ciclopropilmetoxi)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 398, encontrado 398</p>

Esquema 40
Ejemplo n.^o 27-1 y n.^o 27-2



5 **trifluoroacetato de 1-[^{1S,3S,4S} y ^{1R,3R,4R}]-4-[4-carbamoil-3-({4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino)-1H-pirazol-1-il]-3-ciano-N,N-dimetilciclohexanaminio y trifluoroacetato de 1-[^{1R,3S,4S} y ^{1S,3R,4R}]-4-[4-carbamoil- 3-((4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1H-pirazol-1-il]-3-ciano-N,N-dimetilciclohexanaminio**

10 1-[^{1S,2S,4R} y ^{1R,2R,4S}]-2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-({4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (0,40 g, 0,87 mmol) se disolvió en DCM (2,19 ml):MeCN (2,19 ml). Se añadieron NMO (242 mg, 1,79 mmol) y tamices moleculares 4Å (200 mg/mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió TPAP (62 mg, 0,17 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente a continuación por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 80-100%, EtOAc/hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron, y la combinación se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (0,33 ml) y THF (0,33 ml). Dimetilamina (0,33 ml, 0,66 mmol, 2,0 M en THF), ácido acético (0,034 ml, 0,66 mmol) y cianoborohidruro sódico (10 mg, 0,16 mmol) se añadieron secuencialmente después a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas antes de concentrar al vacío la mezcla de reacción. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase invertida (usando una elución en gradiente de MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación y se liofilizó para proporcionar los compuestos del título:

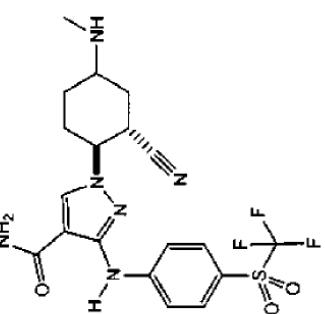
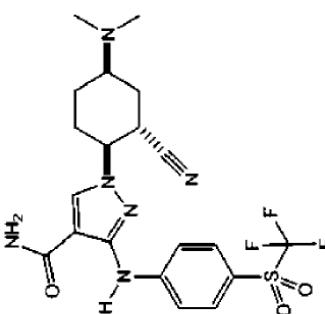
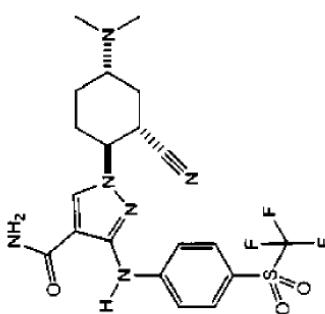
25 **Ejemplo n.^o 27-1:** trifluoroacetato de 1-[^{1S,3S,4S} y ^{1R,3R,4R}]-4-[4-carbamoil-3-({4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino)-1H-pirazol-1-il]-3-ciano-N,N-dimetilciclohexanaminio. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,98 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H), 2,86 (d, J= 4,5 Hz, 3H), 2,81 (d, J= 4,0 Hz, 3H), 2,30-2,19 (m, 3H), 2,11-1,97 (m, 3H). EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₂₃F₃N₆O₃S [M+H]⁺: 485, Encontrado: 485.

30 **Ejemplo n.^o 27-2:** trifluoroacetato de 1-[^{1R,3S,4S} y ^{1S,3R,4R}]-4-[4-carbamoil-3-({4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino)-1H-pirazol-1-il]-3-ciano-N,N-dimetilciclohexanaminio
1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,0 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,93-7,85 (m, 5H), 7,39 (s, 1H), 4,57 (dt, 11,5, 3,7 Hz, 1H), 3,61 (dt, J = 12,0, 3,3 Hz, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 6H), 2,17-1,97 (m, 5H), 1,72 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₂₃F₃N₆O₃S [M+H]⁺: 485, Encontrado: 485.

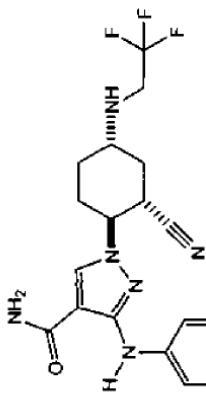
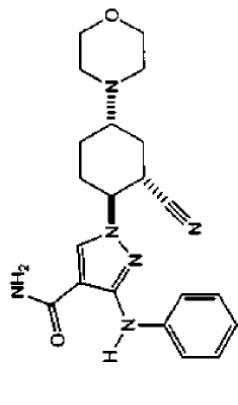
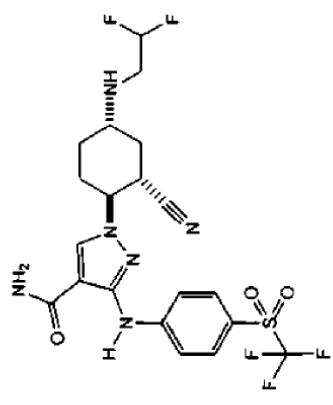
35 Los siguientes compuestos mostrados en la **TABLA 22** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.^o 40** siguiendo procedimientos similares a los descritos para los **Ejemplos n.^o 27-1 y 27-2**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 22:

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
27-3		1-[(1S,2S,4R y 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(metilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 357, Encontrado 357
27-4		1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-ciano-4-(etilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 357, Encontrado 357
27-5		1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-ciano-4-(etilamino)ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)sulfoniil)fenil]amino]-1N-pirazol-4-carboxamida	Calc. 485, Encontrado 485

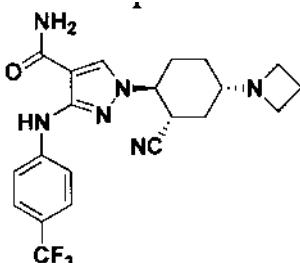
 <p>27-6</p> <p>Calc. 471, Encontrado 471</p> <p>1-[{(1S,2S y 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(metilamino)ciclohexil]-3-[{(4-[(trifluorometil)sulfoni]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida}</p>	 <p>27-7</p> <p>Calc. 485, Encontrado 485</p> <p>1-[{(1S,2S,4R y 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[{(4-[(trifluorometil)sulfoni]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida}</p>	 <p>27-8</p> <p>Calc. 485, Encontrado 485</p> <p>1-[{(1S,2S,4S y 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[{(4-[(trifluorometil)sulfoni]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida}</p>
--	---	--

<p>27-9</p>	<p>Calc. 471, Encontrado 471</p> <p>1-[(1S,2S,4S y 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(metilamino)ciclohexil]-3-{(4-[trifluorometil)sulfoniil]fenil}amino)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p>
<p>27-10</p>	<p>Calc. 497, Encontrado 497</p> <p>1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-ciano-4-(ciclopropilamino)ciclohexil]-3-{(4-[trifluorometil)sulfoniil]fenil}amino)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p>
<p>27-11</p>	<p>Calc. 539, Encontrado 539</p> <p>1-[(1S,2S,4S y 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[{(2,2,2-trifluoroetil)amino}ciclohexil]-3-{(4-[trifluorometil)sulfoniil]fenil}amino)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p>

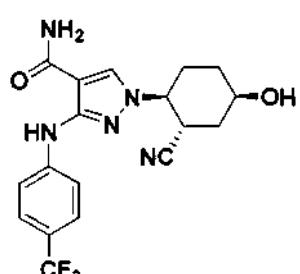
 <p>27-12</p>	<p>1-((1<i>S</i>,2<i>S</i>,4<i>S</i> y 1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ciclohexil)-3-((4-[difluorometil)sulfoni]phen il)amino)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 521, Encontrado 521</p>
 <p>27-13</p>	<p>1-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>,4<i>S</i> y 1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-ciano-4-(morpholin-4-il)ciclohexil]-3-((4-[trifluorometil)sulfoni]fenil)amino)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 527, Encontrado 527</p>
 <p>27-14</p>	<p>1-((1<i>S</i>,2<i>S</i>,4<i>S</i> y 1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-ciano-4-[(2,2-difluoroethyl)amino]ciclohexil)-3-((4-[trifluorometil)sulfoni]fenil)amino)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 521, Encontrado 521</p>

<p>27-15</p> <p><chem>CN1C=CC2=C1C(=O)N(C[C@H]3CCCC[C@H](CN3Cc4ccc(cc4)S(=O)(=O)C(F)(F)F)C#N)C2=O</chem></p> <p>1-{{(1S,2S y 1R,2R)-2-ciano-4-[(2-hidroxietil)amino]ciclohexil}-3-{{(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida}</p> <p>Calc. 501, Encontrado 501</p>	<p>27-16</p> <p><chem>CN1C=CC2=C1C(=O)N(C[C@H]3CCCC[C@H](CN3Cc4ccc(cc4)S(=O)(=O)C(F)(F)F)C#N)C2=O</chem></p> <p>1-{{(1S,2S,4S y 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(2-metoxietil)amino]ciclohexil}-3-{{(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida}</p> <p>Calc. 515, Encontrado 515</p>	<p>27-17</p> <p><chem>CN1C=CC2=C1C(=O)N(C[C@H]3CCCC[C@H](CN3Cc4ccc(cc4)S(=O)(=O)C(F)(F)F)C#N)C2=O</chem></p> <p>1-{{(1S,2S y 1R,2R)-2-ciano-4-[(2-fluoroetil)amino]ciclohexil}-3-{{(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida}</p> <p>Calc. 503, Encontrado 503</p>
--	---	---

Esquema 54
Ejemplo n.^o 28-1

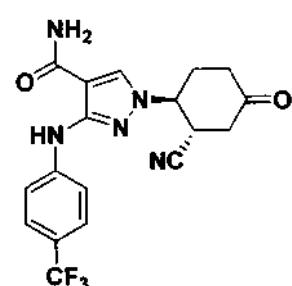


5 **1-((1S,2S)-2-ciano-4-((2-fluoroethyl)amino)cyclohexyl)-3-((4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)-1H-pyrazol-4-carboxamide:**



10 **Etapa A: 1-((1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hydroxycyclohexyl)-3-((4-(trifluoromethyl)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida**

Una mezcla de 3-amino-1-((1S,2S y 1R,2R)-2-ciano-4-hidroxyciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Compuestos intermedios 48-1 y 48-2**, 150 g, 602 mmol), 4-bromobenzotrifluoruro (0,101 l, 722 mmol), Pd₂(dba)₃ (27,6 g, 30,1 mmol), 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (28,1 g, 66,2 mmol) y acetato potásico (89 g, 903 mmol) en 2-propanol (1.5 l) se desgasificó y se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 1 l de EtOAc, se agitó durante 30 minutos, se filtró a través de una capa de celite y se lavó con EtOAc (500 mlx2). El filtrado se adsorbió sobre gel de sílice al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-8% en DCM) para dar 1-((1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxyciclohexil)-3-((4-(trifluoromethyl)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo pálido. Esta mezcla racémica se resolvió de forma quiral mediante cromatografía en columna Chiral SFC (Chiral Technology OZ-H 2,1 X 25 cm, 5 uM) para proporcionar el compuesto del título como el segundo enantiómero a eluir, **Compuesto intermedio A del Ejemplo 28-1**. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,73 (1H, t, J= 14. Hz), 1,87-1,85 (1H, m), 1,98-1,96 (2H, m), 2,25 (1H, dd, J= 14, 3,5 Hz), 2,46 (1H, dc, J= 13, 3,6 Hz), 3,68-3,65 (1H, m), 4,10 (1H, s), 4,30 (1H, dt, J= 11,5, 3,9 Hz), 7,50 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,67 (2H, d, J= 8,4 Hz), 8,14 (1H, s). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 394.



30 **Etapa B: 1-((1S,2S o 1R,2R)-2-Ciano-4-oxocyclohexyl)-3-((4-(trifluoromethyl)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida**

A una solución de 1-((1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxyciclohexil)-3-((4-(trifluoromethyl)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (61,2 g, 156 mmol) en DMSO (612 ml) se añadió TEA (65,1 ml, 467 mmol), seguido de complejo de trióxido de azufre-piridina (74,3 g, 467 mmol) en una porción a temperatura ambiente (levemente exotérmica). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (3000 ml), se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1500 ml), agua (1000 ml) y salmuera (500 mlx2). La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (500 mlx2), y la combinación de capas orgánicas después se secó con Na₂SO₄ anhídrico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en

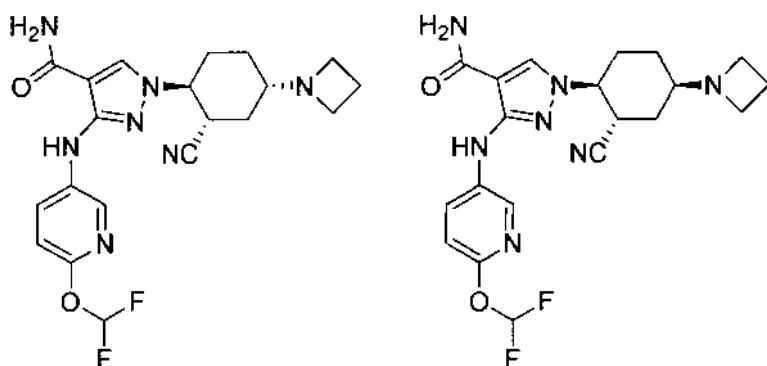
columna sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-8% en DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, Acetona-d₆) δ 2,41-2,40 (1H, m), 2,53-2,51 (1H, m), 2,61 (1H, tdd, J = 13,4, 11,1, 4,48 Hz), 2,79 (2H, m), 3,00 (1H, dd, J = 15, 13 Hz), 4,07-4,06 (1H, m), 5,04 (1H, td, J = 10,9, 4. Hz), 6,65 (1H, s a), 7,30 (1H, s a), 7,54 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,36 (1H, s), 9,61 (1H, s). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 392;

5

Etapa C: 1-((1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-(azetidin-1-il)-2-cianociclohexil)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

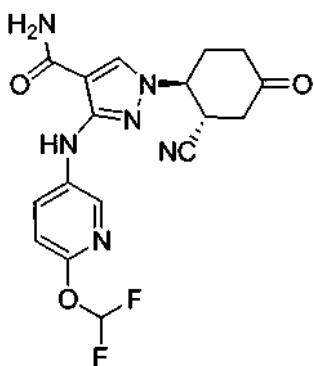
- 10 A una solución de 1-((1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-oxociclohexil)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (54.0 g, 138 mmol) y clorhidrato de azetidina (38,7 g, 414 mmol) en MeOH (540 ml) se añadió TEA (57,7 ml, 414 mmol) y ácido acético (118 ml, 2070 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (58,5 g, 276 mmol) a 0 °C en dos porciones (levemente exotérmica). Des pués, la mezcla de reacción se agitó at 0 °C durante 2 horas. Después de eliminar todos los compuestos volátiles al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc (1500 ml) y se basificó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. Se formó un precipitado de color blanco, que se filtró. El filtrado se repartió y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 mlx2). La combinación de capas de EtOAc se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhídrico, y se filtró. El precipitado de color blanco se suspendió en MeOH (300 ml) durante 15 minutos y se volvió a filtrar. El filtrado de MeOH se combinó con la capa de EtOAc y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH 0-10% en EtOAc con una solución acuosa de NH₄OH al 3% en volumen) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,12-1,10 (1H, m), 1,37 (1H, c, J = 12 Hz), 1,75 (1H, d, J = 12 Hz), 1,93-1,85 (4H, m), 2,11-2,07 (2H, m), 3,07 (4H, t, J = 7 Hz), 3,33 (1H, dt, J = 8 Hz), 4,41 (1H, dt, J = 11, 4,08 Hz), 7,21 (1H, s a), 7,54 (2H, d, J = 8 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8 Hz), 7,72 (1H, s a), 8,22 (1H, s), 9,49 (1H, s). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 433.
- 15
- 20
- 25

Esquema n.^o 36 y 41
Ejemplo n.^o 28-2 y n.^o 28-3



30

1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-4-(Azetidin-1-il)-2-cianociclohexil]-3-[(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida y 1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-(azetidin-1-il)-2-cianociclohexil]-3-[(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida



35

Etapa A: 1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-Ciano-4-oxociclohexil]-3-[(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida

- 40 A una solución de 1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxyciclohexil]-3-[(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo n.^o 25-26**, 386 mg, 0,984 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió ácido 2-yodoxibenzoico estabilizado (413 mg, 1,48 mmol). La suspensión resultante se calentó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de

reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico. La capa orgánica se recogió, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, (**Compuesto intermedio A del Ejemplo n.º 28-2**). EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₁₇F₂N₆O₃ [M+H]⁺: 391, Encontrado: 391 + [M+H₂O]⁺: 409.

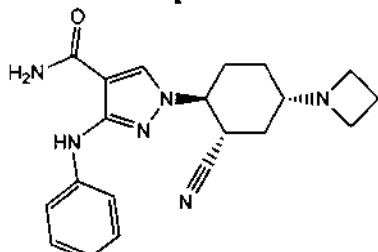
5 **Etapa B: 1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-4-(Azetidin-1-il)-2-cianociclohexil]-3-{[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida y 1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-(azetidin-1-il)-2-cianociclohexil]-3-{[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida**

10 A una solución de 1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-oxociclohexil]-3-{[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]amino}1H-pirazol-4-carboxamida (**Compuesto intermedio A del Ejemplo n.º 28-2**, 100 mg, 0,256 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se añadieron sal de clorhidrato de azetidina (240 mg, 2,56 mmol) y trietilamina (0,357 ml, 2,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, a continuación se añadió ácido acético (0,147 ml, 2,56 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos más, a continuación se añadió borohidruro sódico (40 mg, 0,64 mmol) y la agitación se continuó durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se purificó directamente por HPLC de fase inversa (usando una elución en gradiente de MeCN/agua con TFA al 0,1%) para proporcionar los compuestos del título.

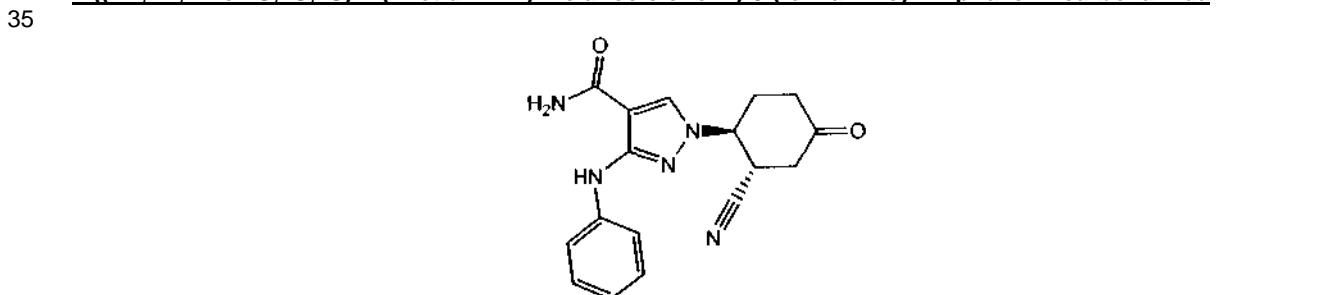
15 **Ejemplo n.º 28-2:** 1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-4-(azetidin-1-il)-2-cianociclohexil]-3-{[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,53 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12-8,09 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7,55-7,25 (t, J = 74 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,30-4,25 (dt, J = 11,4 Hz, 1H), 3,68-3,63 (dt, J = 11,3 Hz, 1H), 3,30-3,29 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,33-2,30 (1H), 2,14-2,09 (m, 3H), 1,90-1,811 (m, 3H), 1,62 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₂₄F₂N₇O₂ [M+H]⁺: 432, Encontrado: 432.

20 **Ejemplo n.º 28-3:** 1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-(azetidin-1-il)-2-cianociclohexil]-3-{[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,51 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07-8,05 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 74 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 5H), 2,50 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,50-1,48 (m, 1H), 1,251 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₂₄F₂N₇O₂ [M+H]⁺: 432, Encontrado: 432.

25 **Esquema n.º 36 y 42
Ejemplo n.º 28-4**



1-((1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-4-(Azetidin-1-il)-2-cianociclohexil)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida



Etapa A: 1-((1R,2R o 1S,2S)-2-Ciano-4-oxociclohexil)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

40 El compuesto del título se preparó usando métodos similares a los descritos para la preparación del Compuesto intermedio A del **Ejemplo n.º 28-2**; usando 1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxyciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida (Ejemplo n.º 25-29) como material de partida. EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₁₇N₅O₂ [M+H]⁺: 324, Encontrado: 324.

45 **Etapa B: 1-((1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-4-(Azetidin-1-il)-2-cianociclohexil)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida**

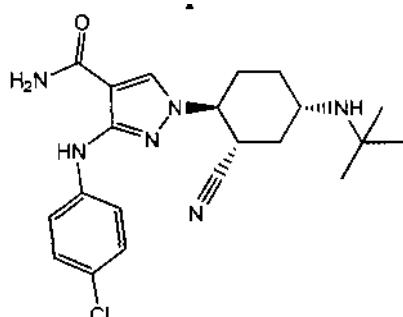
1-((1R,2R o 1S,2S)-2-Ciano-4-oxociclohexil)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida (0,50 g, 1,5 mmol) se agitó en THF:MeOH 1:1 (31 ml) a 0 °C y se añadió clorhidrato de azetidina (0,72 g, 7,7 mmol), seguido de TEA (0,78 g, 7,7 mmol), ácido acético (0,93 g, 15 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,98 g, 4,6 mmol). La mezcla resultante se

agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se concentró al vacío, se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH al 0-15% en EtOAc con NH₄OH al 3%). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₂₄N₆O [M+H]⁺: 365, Encontrado: 365.

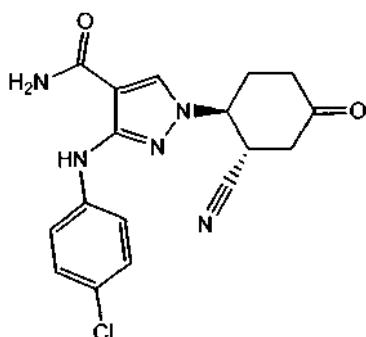
5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,15 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,66 (s a, 1H); 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,24 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 7,14 (s a, 1H); 6,82 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 4,39 (dt J= 11,2, 4,2 Hz, 1H); 3,09 (t, J = 7,0 Hz, 4 H); 2,09-2,17 (m, 2H); 1,84-1,98 (m, 5H); 1,74-1,80 (m, 1H); 1,36-1,38 (m, 1H); 1,06-1,14 (m, 1H).

10

**Esquema n.^o 36 y 43
Ejemplo n.^o 28-5**



15 **1-((1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-4-(terc-Butilamino)-2-cianociclohexil)-3-((4-clorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida**



20 **Etapa A: 3-((4-Clorofenil)amino)-1-((1R,2R o 1S,2S)-2-ciano-4-oxociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

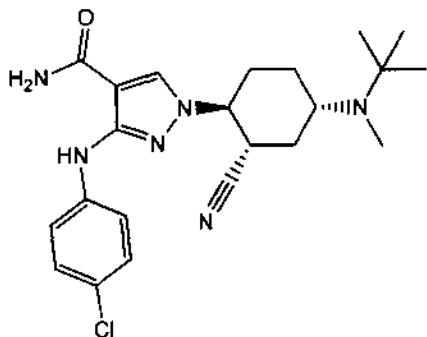
A una solución de 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxyciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida (Ejemplo 25-22) (5,0 g, 14 mmol) en DMSO (99 ml) se añadió IBX (17,3 g, 27,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 2,5 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se agitó con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). La combinación de capas orgánicas se lavó con un solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-80% en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₁₆ClN₅O₂ [M+H]⁺: 358, Encontrado: 358.

Etapa B: 1-((1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-4-(terc-Butilamino)-2-cianociclohexil)-3-((4-clorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

35 3-((4-Clorofenil)amino)-1-((1R,2R o 1S,2S)-2-ciano-4-oxociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida (100 mg, 0,28 mmol) se agitó en THF (2,8 ml) a temperatura ambiente y se añadieron *terc*-butilamina (25 mg, 0,34 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (175 mg, 0,62 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió MeOH (2,3 ml) y la agitación se continuó durante 30 minutos antes de añadir borohidruro sódico (11 mg, 0,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de NaOH 0,5 M. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (MeOH al 10% en EtOAc con NH₄OH al 1% aumentando hasta NH₄OH 1% después de la elución del primer diastereómero). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron, y la combinación se concentró al vacío para dar como resultado el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₂₁H₂₇ClN₆O [M+H]⁺: 415, Encontrado: 415. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,10 (s, 1H);

7,53-7,54 (m, 2H); 7,21-7,22 (m, 2H); 4,23-4,24 (m, 1H); 3,49-3,50 (m, 1H); 2,84 (tt, J = 11,5, 3,9 Hz, 1H); 2,34 (dd, J = 12,9, 3,6 Hz, 1H); 2,18-2,20 (m, 1H); 2,01 (s, 2 H); 1,67 (c, J = 12,3 Hz, 1H); 1,43-1,45 (m, 1H); 1,15 (s, 9 H).

Esquema n.^o 36 y 44 Ejemplo n.^o 28-6



10 1-((1S,2S,4S)-o-1R,2R,4R)-4-(terc-butil(metil)amino)-2-cianociclohexil)-3-((4-clorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

1-((1R,2R,4R)-1S,2S,4S)-4-(terc-Butilamino)-2-cianociclohexil)-3-((4-clorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Ejemplo 28-5) (7,0 mg, 0,017 mmol) se agitó en THF:MeOH 1:1 (0,34 ml) a temperatura ambiente y se añadieron cianoborohidruro sódico (1,6 mg, 0,025 mmol), ácido acético (0,0015 ml, 0,025 mmol) y una solución acuosa de formaldehído (0,0019 ml, 0,025 mmol, 37% en agua). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se concentró al vacío y se repartió EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

EMBR (ESI) calc. para C₂₂H₃₀CIN₆O [M+H]⁺: 429, Encontrado: 429.
 20 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,10 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,23 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 4,22 (dt, J = 11,5, 4,3 Hz, 1H), 3,52 (dt, J = 12,5, 3,5 Hz, 1H), 3,16-3,12 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20-2,05 (m, 3H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,74 (dc, J = 12,7, 3,7 Hz, 1H), 1,17 (s, 9H).

Los siguientes compuestos mostrados en la **TABLA 23** se prepararon de acuerdo con los **Esquemas n.^o 36 y 40, 41, 42, 43, y 44** siguiendo procedimientos similares a los descritos para los **Ejemplos n.^o 28-1, 28-2, 28-3, 28-4, 28-5, y 28-6**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica. Como alternativa a la cromatografía quiral en fase estacionaria, de acuerdo con **Esquema n.^o 36**, se podría utilizar el alcohol quiral del **Compuesto intermedio n.^o 40**, proporcionando de esta forma cetonas quirales intermedias y productos de aminación reductora diastereoméricos no racémicos.

TABLA 23:

Ejemplo	Método	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
28-7	40		1-{(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)azetidin-1-il]ciclohexil}-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 491, encontrado 491
28-8	40		1-{[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}ciclohexil]-3-[{6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 462, encontrado 462
28-9	40		1-{(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(2R,4R o 2S,4S)-2,4-dimetilazetidin-1-il]ciclohexil}-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 461, encontrado 461

28-10	40		1-{(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(cyclopropylmethyl)amino]cyclohexyl}-3-[(4-(trifluoromethyl)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 447, encontrado 447
28-11	41		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(dimethylamino)cyclohexyl]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 434, encontrado 434
28-12	41		1-[(1R,2R,4S o 1S,2S,4R)-2-ciano-4-[(dimethylamino)cyclohexyl]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 420, encontrado 420
28-13	41		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[(dimethylamino)cyclohexyl]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 460, encontrado 460

28-14	41	<p>1-[(1S,2S,4R or 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-3-{[6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 420, encontrado 420	
28-15	40	<p>1-[(1S,2S,4R or 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[{[1R,5S,6R or 1S,5R,6S]-6-(hydroxymethyl)phenyl]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 489, encontrado 489	
28-16	40	<p>1-[(1S,2S,4R or 1R,2R,4S)-2-ciano-4-{[(3-metioxetan-3-yl)methyl]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 477, encontrado 477	
28-17	40	<p>1-[(1S,2S,4S or 1R,2R,4R)-4-(2-azaaspiro[3.3]hept-2-yl)-2-cyanocyclohexyl]-3-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 473, encontrado 473	

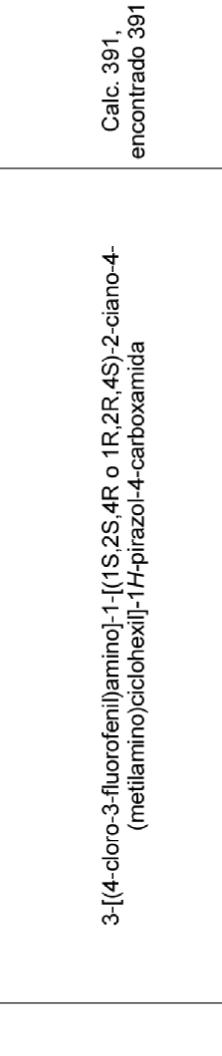
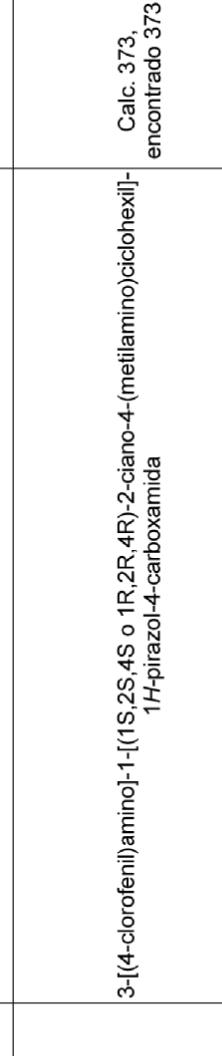
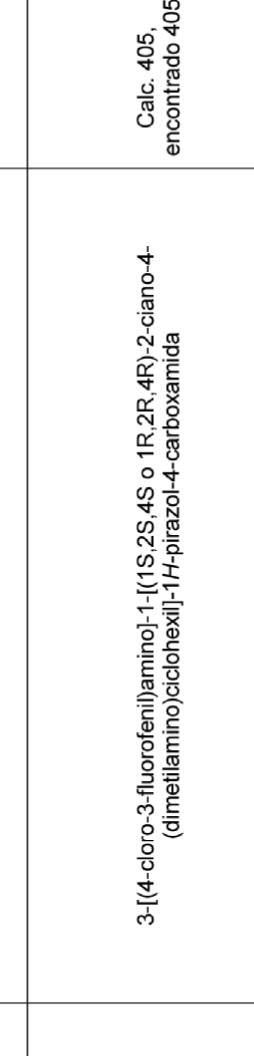
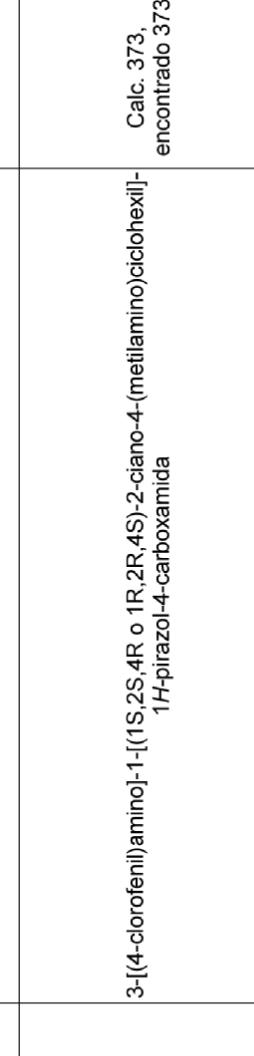
28-18	41		Calc. 422, encontrado 422
28-19	41		Calc. 462, encontrado 462
28-20	40		Calc. 461, encontrado 461
28-21	40		Calc. 461, encontrado 461

28-22	41		Calc. 422, encontrado 422	
28-23	40		Calc. 463, encontrado 463	
28-24	40		Calc. 473, encontrado 473	
28-25	41		Calc. 422, encontrado 422	

28-26	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-{[(3-methoxetan-3-yl)methyl]amino}ciclohexil]-3-[{4-(trifluoromethyl)fenil]amino}-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 477, encontrado 477
28-27	41		1-[(1R,2R,4S o 1S,2S,4R)-2-ciano-4-(dimethylamino)ciclohexil]-3-[{6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]amino}-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 422, encontrado 422
28-28	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-{3-(1-hydroxi-1-methyl)azetidin-1-yl}ciclohexil]-3-[{4-(trifluoromethyl)fenil]amino}-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 491, encontrado 491
28-30	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-{[(2R,4R o 2S,4S)-2,4-dimethylazetidin-1-yl]ciclohexil}-3-[{4-(trifluoromethyl)fenil]amino}-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 461, encontrado 461

28-31	41	<p>1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}ciclohexil]-3-[{[6-(difluorometoxi)piridin-3-yl]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 420, encontrado 420	
28-32	41	<p>1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}ciclohexil]-3-[{[6-(difluorometoxi)piridin-3-yl]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 460, encontrado 460	
28-33	41	<p>1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-[{[6-(trifluorometil)piridin-3-yl]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 434, encontrado 434	
28-34	40	<p>1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(1 R,5 S,6 S o 1 S,5 R,6 R)-6-(hidroximetil)fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 489, encontrado 489	

28-35	40		1-[^(1S,2S,4R o 1R,2R,4S) 1H-pirazol-4-carboxamido]-3-[{4-(trifluoromethyl)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 463, encontrado 463
28-36	40		1-[^(1S,2S,4S o 1R,2R,4R) 1H-pirazol-4-carboxamido]-3-[{4-chloro-3-fluorofenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 417, encontrado 417
28-37	40		1-[^(1S,2S,4R o 1R,2R,4S) 1H-pirazol-4-carboxamido]-3-[{4-chloro-3-fluorofenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 417, encontrado 417
28-38	40		3-[{4-chloro-3-fluorofenil]amino]-1-[{ ^(1S,2S,4R o 1R,2R,4S) (dimethylamino)cyclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 405, encontrado 405

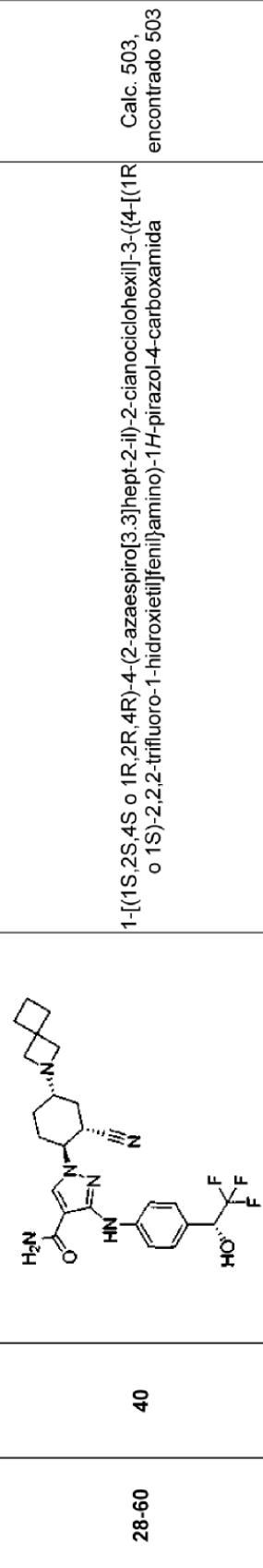
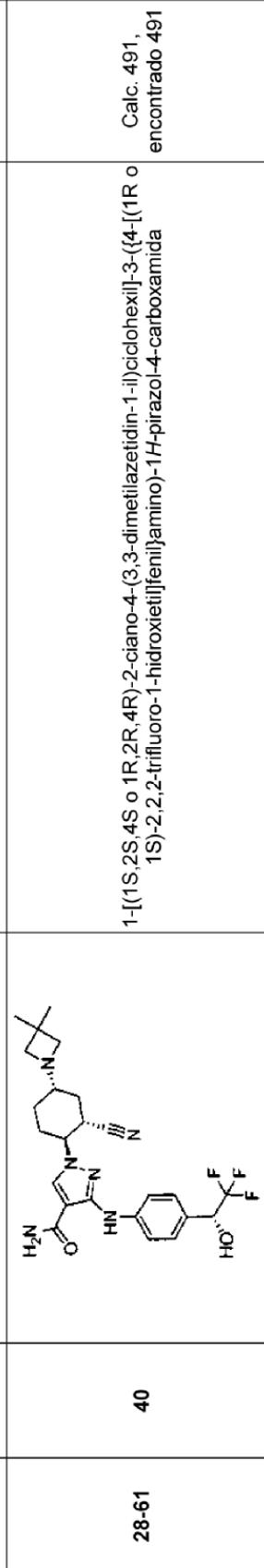
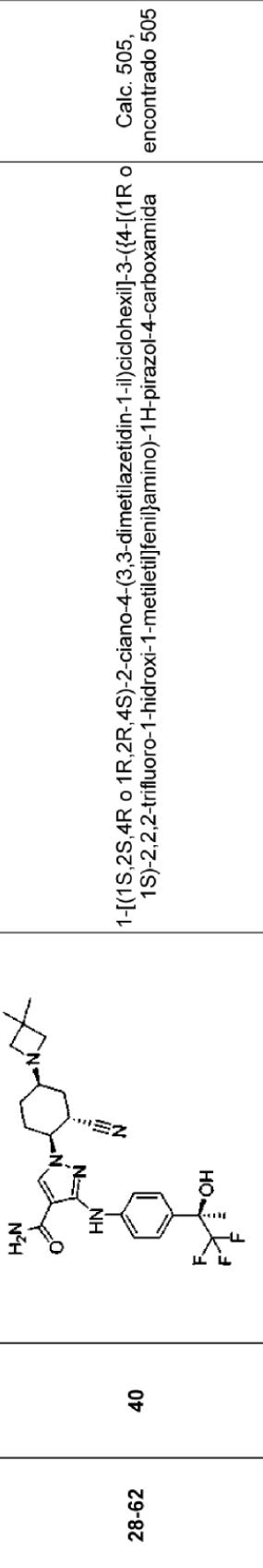
28-39	40		3-[(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 391, encontrado 391
28-40	41		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 373, encontrado 373
28-41	40		3-[(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 405, encontrado 405
28-42	41		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 373, encontrado 373

28-43	40		3-[(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S or 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(methylamino)cyclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 391, encontrado 391
28-44	40		1-[(1S,2S,4R or 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(3,3-dimethylazetidin-1-yl)cyclohexyl]-3-[(4-[(1S or 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl]phenyl)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 491, encontrado 491
28-45	40		1-[(1S,2S,4R or 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(3,3-dimethylazetidin-1-yl)cyclohexyl]-3-[(4-[(1S or 1R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-1-hydroxyethyl]phenyl)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 505, encontrado 505
28-47	40		1-[(1S,2S,4S or 1R,2R,4R)-4-azetidin-1-yl-2-cianocyclohexyl]-3-[(4-[(1S or 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl]phenyl)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 463, encontrado 463

28-48	40	<p>3-[{(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-{[(1S o 1R)-ciclopropiletil]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 445, encontrado 445
28-49	40	<p>1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-[(4-[(1R o 1S)-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletilfenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 477, encontrado 477
28-50	40	<p>1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-[(6-(difluorometil)piridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 416, encontrado 416
28-51	40	<p>1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-il)-2-cianociclohexil]-3-[(4-[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilfenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 503, encontrado 503

28-52	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-4-(tert-butylamino)-2-cyanocyclohexyl]-3-{[4-[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilphenyl]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida}	Calc. 479, encontrado 479
28-53	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-4-azetidin-1-il-2-cyanocyclohexyl]-3-{[4-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 447, encontrado 447
28-54	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(dimethylamino)ciclohexyl]-3-{[4-(dimethylamino)-2-ciano-4-(dimethylamino)ciclohexyl]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 437, encontrado 437

28-55	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-{[(1S)-1-ciclopropiletil]amino}ciclohexil]-3-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 477, encontrado 477
28-57	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-{[(1S)-1-il-2-cianociclohexil]amino}ciclohexil]-3-{[4-[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 477, encontrado 477
28-58	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 449, encontrado 449

28-60	40		1-[1S,2S,4S or 1R,2R,4R]-4-(2-azaspiro[3.3]hept-2-yl)-2-cianociclohexyl-3-{[4-[(1S or 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxio-1-phenyl]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida}	Calc. 503, encontrado 503
28-61	40		1-[1S,2S,4S or 1R,2R,4R]-2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-yl)ciclohexyl-3-{[4-[(1R or 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxio-1-phenyl]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida}	Calc. 491, encontrado 491
28-62	40		1-[1S,2S,4R or 1R,2R,4S]-2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-yl)ciclohexyl-3-{[4-[(1R or 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxio-1-metiletilfenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida}	Calc. 505, encontrado 505
28-63	40		3-{[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-1-{[(1S,2S,4S or 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(2,2-difluoroethyl)amino]ciclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida}	Calc. 441, encontrado 441

28-65	40		1-[{(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-4-azetidin-1-il}-2-cianociclohexil]-3-{[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 463, encontrado 463
28-66	40		1-[{(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-azetidin-1-il}-2-cianociclohexil]-3-{[(4-formilfenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida} Calc. 393, encontrado 393
28-68	40		1-[{(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-azetidin-1-il}-2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{[(4-[{1R o 1S}-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletilfenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida} Calc. 505, encontrado 505
28-69	40		1-[{(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-azetidin-1-il}-2-cianociclohexil]-3-{[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 447, encontrado 447

28-70	40		Calc. 449, encontrado 449
28-71	40		Calc. 445, encontrado 445
28-72	40		Calc. 451, encontrado 451
28-75	40		Calc. 491, encontrado 491

28-76	40	<p>1-[{(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil}-3-{[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 477, encontrado 477
28-77	40	<p>1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-[(4-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 463, encontrado 463
28-78	40	<p>1-[{(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil}-3-{[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 477, encontrado 477

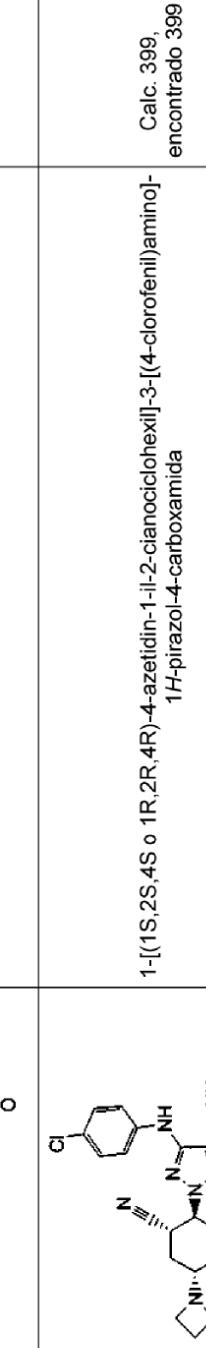
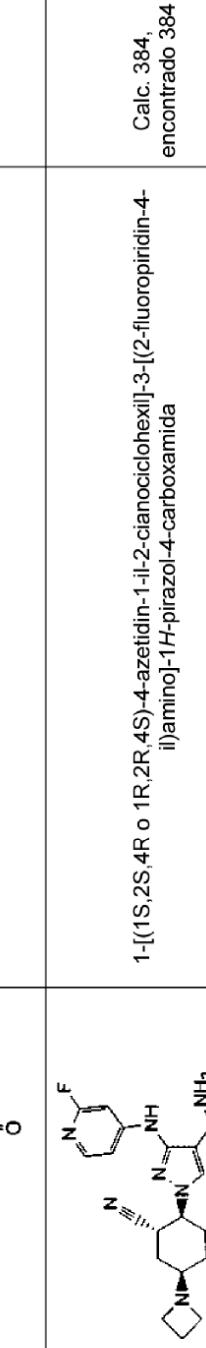
28-79	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)ciclohexil]-3-[{4-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 463, encontrado 463
28-80	40		ácido 2-[{1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-4-carbamoi-1H-pirazol-3-il]amino}fenil]-2-metilpropanoico Calc. 451, encontrado 451
28-81	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-[{4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 491, encontrado 491
28-83	40		3-[{4-acetilfenil}amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 407, encontrado 407

28-84	40		3-[4-acetilfenil]amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 407, encontrado 407
28-85	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-[(4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 463, encontrado 463
28-86	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 437, encontrado 437
28-87	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-[(4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 463, encontrado 463

28-88	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-yl)-2-cianociclohexyl]-3-{(4-[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 503, encontrado 503
28-89	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-(3,3-dimetilazetidin-1-yl)ciclohexyl]-3-{(4-[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 505, encontrado 505
28-90	40		3-{(4-chloro-3-fluorofenil)amino}-1-{(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[{(2,2-difluoroetil)amino}ciclohexyl]}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 441, encontrado 441

28-91	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(1S)-1-ciclopropiletí]amino)ciclohexil]-3-[{4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 477, encontrado 477
28-92	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-{(4-[{(1R)o 1S]-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil}fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 503, encontrado 503
28-93	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-[{4-[{(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil}fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 491, encontrado 491

28-94	40		Calc. 371, encontrado 371
28-95	40		Calc. 419, encontrado 419
28-96	41		Calc. 413, encontrado 413
28-97	40		Calc. 434, encontrado 434

28-98	41	 <p>3-[{(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[(1S)-1-ciclopropiletil]amino} ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 427, encontrado 427
28-99	41	 <p>1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-ciano-4-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 463, encontrado 463
28-100	41	 <p>1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-[(4-chlorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 399, encontrado 399
28-101	41	 <p>1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 384, encontrado 384

28-102	40		Calc. 371, encontrado 371
28-103	40		Calc. 431, encontrado 431
28-104	40		Calc. 419, encontrado 419
28-105	41		Calc. 451, encontrado 451

28-106	40		1-{(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[(2,2-difluoroethyl)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-yl)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 408, encontrado 408
28-107	40		1-{(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ciclohexil}-3-[(4-(trifluorometil)sulfonil)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 539, encontrado 539
28-108	40		1-{(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ciclohexil}-3-[(4-(difluorometoxy)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 431, encontrado 431
28-109	41		1-{(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[(2,2-difluoroethyl)amino]ciclohexil}-3-[(4-chlorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 399, encontrado 399

28-110	41		1-[(1S,2S,4S o 11R,2R,4R)-4-azetidin-1-il-2-cianoctclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 384, encontrado 384
28-111	41		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]cyclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 426, encontrado 426
28-112	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(3-fluoroazetidin-1-il)cyclohexil]-3-[(4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 515, encontrado 515
28-113	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(3-fluoroazetidin-1-il)cyclohexil]-3-[(4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 515, encontrado 515

28-114	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(2,2-difluoroethyl)(methyl)amino]cyclohexyl]-3-[(4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]femil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 535, encontrado 535
28-115	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(2,2-difluoroethyl)(methyl)amino]cyclohexyl]-3-[(4-fluoropiridin-4-yl)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 408, encontrado 408
28-116	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(2,2-difluoroethyl)(methyl)amino]cyclohexyl]-3-[(4-(cianoefil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 414, encontrado 414
28-117	41		3-[(4-chlorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(dimetilamino)cyclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 387, encontrado 387

28-118	40	<p>Calc. 431, encontrado 431</p>
28-119	41	<p>Calc. 427, encontrado 427</p>
28-120	41	<p>Calc. 475, encontrado 475</p>
28-121	41	<p>Calc. 447, encontrado 447</p>

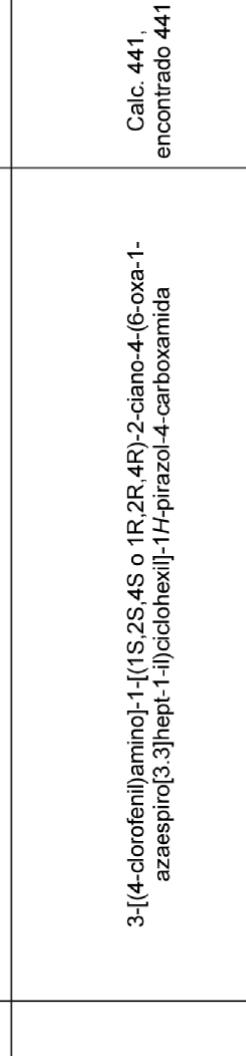
28-122	40		1-((1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-[2,2-difluoroethyl]amino)ciclohexil)-3-[(4-[difluorometil)sulfoni]fenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 503, encontrado 503
28-123	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-4-(benzylamino)-2-cianociclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-yl)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 434, encontrado 434
28-124	41		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-yl)ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 475, encontrado 475
28-125	41		3-[(4-chlorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(dimethylamino)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 387, encontrado 387

28-126	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-{(2,2-difluoroethyl)amino}ciclohexil]-3-[(4-[difluorometil)sulfonil]fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 503, encontrado 503
28-127	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 372, encontrado 372
28-128	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 372, encontrado 372
28-129	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 371, encontrado 371

28-130 41		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-(2-azaspiro[3.3]hept-2-ii)-2-cianociclohexil]-3-[4-(methylsulfoni)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 483, encontrado 483
28-131 41		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4R)-4-azetidin-1-ii-2-cianociclohexil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 433, encontrado 433
28-133 41		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-(2-azaspiro[3.3]hept-2-ii)-2-cianociclohexil]-3-[2-fluoropiridin-4-ii]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 424, encontrado 424
28-134 41		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(3,3-dimethylazetidin-1-ii)ciclohexil]-3-[2-fluoropiridin-4-ii]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 412, encontrado 412

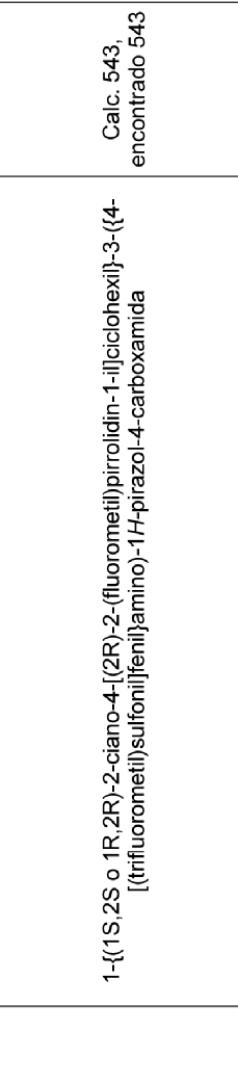
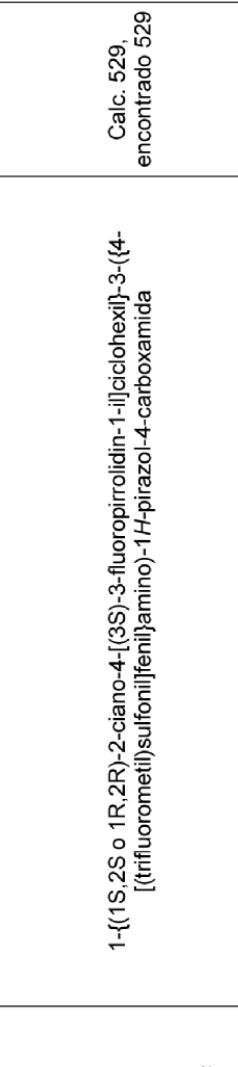
28-135	42		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(dimethylamino)ciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 353, encontrado 353
28-136	42		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(dimethylamino)ciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 405, encontrado 405
28-137	41		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(dimethylamino)ciclohexil]-3-[{[4-(trifluorometil)fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxamida} Calc. 433, encontrado 433
28-138	41		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(dimethylamino)-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 393, encontrado 393

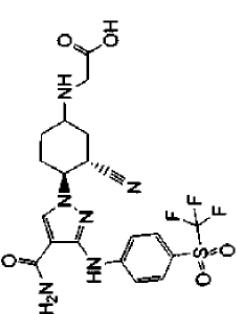
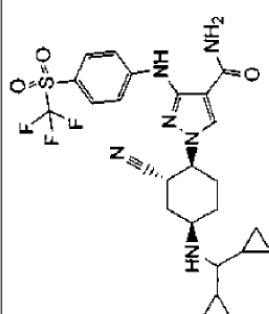
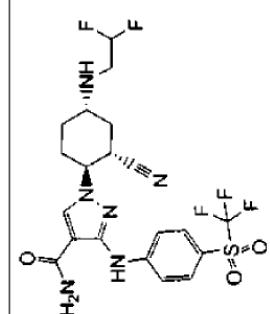
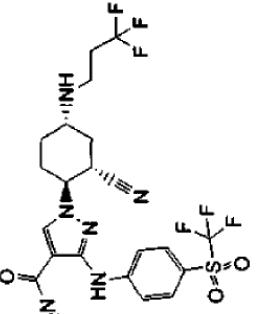
28-139	41		Calc. 433, encontrado 433
28-141	41		Calc. 379, encontrado 379
28-142	41		Calc. 412, encontrado 412
28-143	41		Calc. 424, encontrado 424

28-144 41		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(3,3-dimethylazetidin-1-yl)cyclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 427, encontrado 427
28-145 41		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-yl)-2-cyanocyclohexyl]-3-[(4-metilsulfoni)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 483, encontrado 483
28-146 41		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(6-oxa-1-azaespiro[3.3]hept-1-yl)cyclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 441, encontrado 441
28-147 40		1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-(3-metoxiazetidin-1-yl)cyclohexyl]-3-[(4-[trifluorometil)sulfoni]fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 527, encontrado 527

28-148	40		1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-[(2-(metilsulfoni)etyl)amino]ciclohexil]-3-{[(trifluorometil)sulfoni]femil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 563, encontrado 563
28-149	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(2-(trifluorometil)sulfoni)femil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 529, encontrado 529
28-150	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{[(trifluorometil)sulfoni]femil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 513, encontrado 513
28-151	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{[(trifluorometil)sulfoni]femil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 513, encontrado 513

28-152	40		1-{(1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-[(1,1-dioxidotetrahydrofuran-3-yl)methyl]sulfonil}fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 589, encontrado 589
28-153	40		1-{(1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-[(2-(dimethylsulfamoyl)ethyl)amino]cyclohexyl}-3-[(4-[(trifluoromethyl)sulfonil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 575, encontrado 575
28-154	40		1-{(1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-[(2-(dimethylsulfamoyl)ethyl)amino]cyclohexyl}-3-[(4-[(trifluoromethyl)sulfonil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 592, encontrado 592
28-155	40		1-{(1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-(oxetan-3-ylmethyl)cyclohexyl}-3-[(4-[(trifluoromethyl)sulfonil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 513, encontrado 513

28-156	40	 <p>1-((1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-[{(2R)-2-(fluoromethyl)pirrolidin-1-yl]ciclohexil}-3-((4-[(trifluoromethyl)sulfoniflufenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 543, encontrado 543	
28-157	40	 <p>1-((1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-[{(2S)-2-(fluoromethyl)pirrolidin-1-yl]ciclohexil}-3-((4-[(trifluoromethyl)sulfoniflufenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 543, encontrado 543	
28-158	40	 <p>1-((1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-[{(3S)-3-fluoropirrolidin-1-yl]ciclohexil}-3-((4-[(trifluoromethyl)sulfoniflufenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 529, encontrado 529	
28-159	40	 <p>1-((1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-[{(3R)-3-fluoropirrolidin-1-yl]ciclohexil}-3-((4-[(trifluoromethyl)sulfoniflufenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	Calc. 529, encontrado 529	

28-160	40		N-{(3S,4S o 3R,4R)-4-[4-carbamoyl-3-[(4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]fenil)amino]-1H-pirazol-1-yl]-3-cyanocyclohexyl}glicina Calc. 515, encontrado 515
28-164	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(dicyclopropylmethyl)amino]ciclohexil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 551, encontrado 551
28-165	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(2,2-difluoroetyl)amino]ciclohexil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 521, encontrado 521
28-166	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]ciclohexil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 553, encontrado 553

28-167	40		1-((1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]cyclohexyl)-3-[(4-[(trifluoromethyl)sulfonil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calcd. 553, encontrado 553	
28-168	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-azetidin-1-il-2-cyanocyclohexyl]-3-[(4-[(trifluoromethyl)sulfonil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calcd. 497, encontrado 497	
28-169	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-azetidin-1-il-2-cyanocyclohexyl]-3-[(4-[(trifluoromethyl)sulfonil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calcd. 497, encontrado 497	
28-170	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[metil(3,3,3-trifluoropropyl)amino]cyclohexyl]-3-[(4-[(trifluoromethyl)sulfonil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calcd. 567, encontrado 567	

28-171	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[methyl(3,3,3-trifluoropropyl)amino]cyclohexyl]-3-[(4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]fenyl)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 567, encontrado 567
28-172	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[cyclopropylmethyl]amino]cyclohexyl]-3-[(4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]fenyl)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 511, encontrado 511
28-173	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[cyclopropylmethyl]amino]cyclohexyl]-3-[(4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]fenyl)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 511, encontrado 511
28-174	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(1-methylethyl)amino]cyclohexyl]-3-[(4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]fenyl)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 499, encontrado 499

28-175	40		Calc. 499, encontrado 499
28-176	40		Calc. 525, encontrado 525
28-177	40		Calc. 525, encontrado 525
28-178	40		Calc. 565, encontrado 565

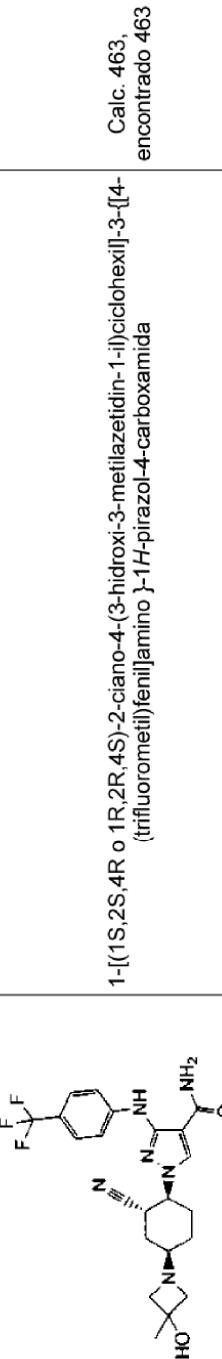
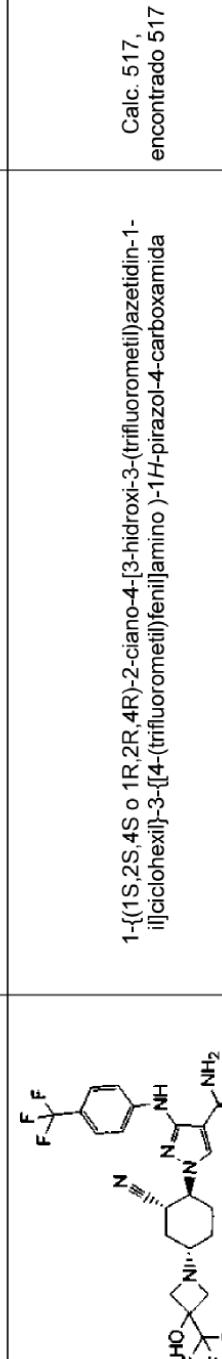
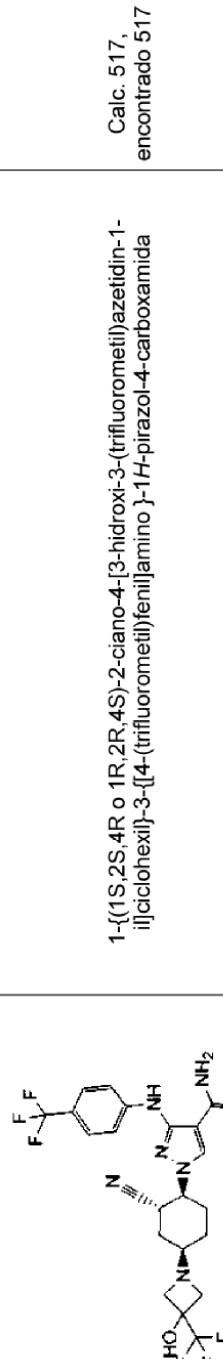
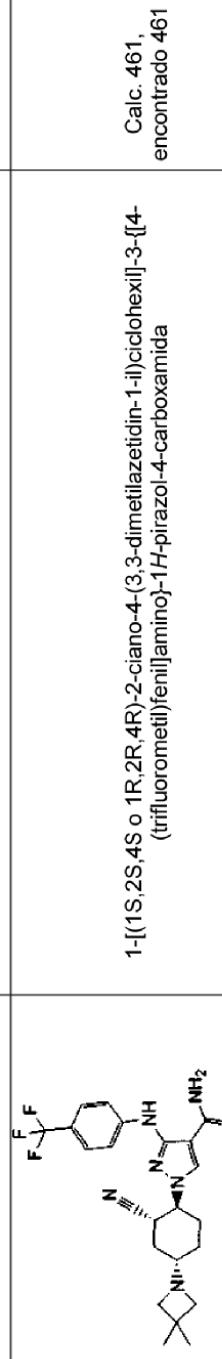
28-179	40		Calc. 565, encontrado 565
28-180	40		Calc. 551, encontrado 551
28-181	40		Calc. 537, encontrado 537
28-182	40		Calc. 525, encontrado 525

28-183	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[(1-ciclopropiletí)amino]ciclohexil]-3-[(4-[trifluorometí)sulfonil]fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 525, encontrado 525
28-184	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[(1-ciclopropiletí)amino]ciclohexil]-3-[(4-[trifluorometí)sulfonil]fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 525, encontrado 525
28-185	40		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[(3-metilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-[(4-[trifluorometí)sulfonil]fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 525, encontrado 525
28-186	40		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(3-metilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-[(4-[trifluorometí)sulfonil]fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 511, encontrado 511

28-187	40		Calc. 511, encontrado 511
28-188	40		Calc. 421, encontrado 421
28-189	40		Calc. 421, encontrado 421
28-190	40		Calc. 461, encontrado 461

28-191	40		1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-[(1S)-1-ciclopropil]amino]ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil]amino }-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 461, encontrado 461
28-192	41		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]amino]ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil]amino }-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 515, encontrado 515
28-193	41		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[(1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]amino]ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil]amino }-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 515, encontrado 515
28-194	41		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]amino]ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil]amino }-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 515, encontrado 515

28-195	41		Calc. 515, encontrado 515
28-196	40		Calc. 461, encontrado 461
28-197	40		Calc. 461, encontrado 461
28-198	40		Calc. 463, encontrado 463

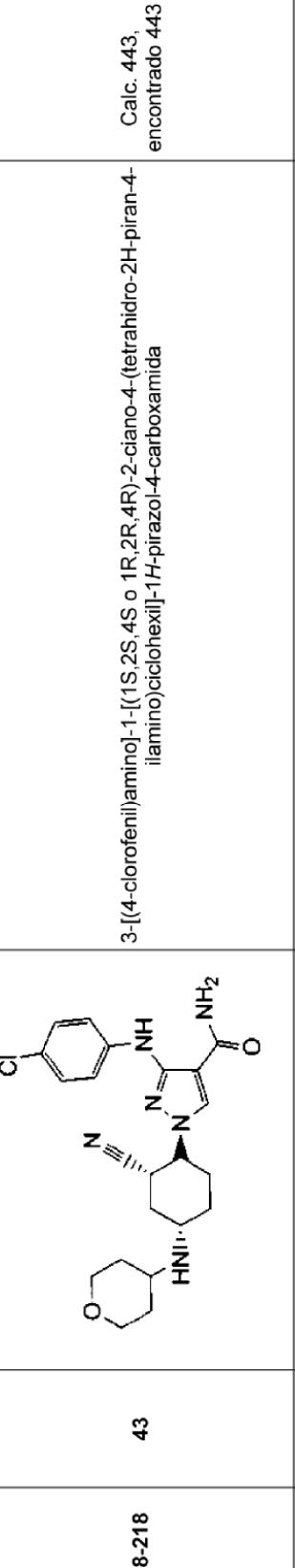
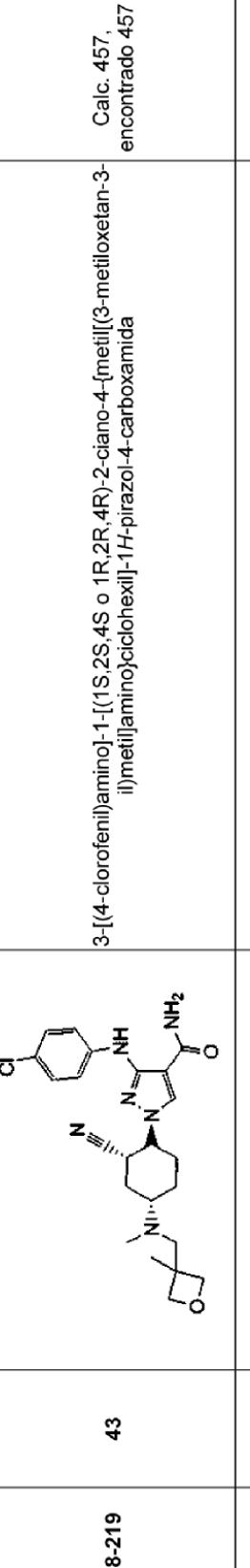
28-199	40		1-[{(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-3-hidroxi-4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-[{4-(trifluorometil)fenilamino}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 463, encontrado 463
28-200	40		1-{(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-3-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il)ciclohexil]-3-[{4-(trifluorometil)fenilamino}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 517, encontrado 517
28-201	40		1-{(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-3-hidroxi-4-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il)ciclohexil]-3-[{4-(trifluorometil)fenilamino}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 517, encontrado 517
28-202	40		1-{(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-[{4-(trifluorometil)fenilamino}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 461, encontrado 461

28-203	40		1-[1S,2S,4R o 1R,2R,4S]-2-ciano-4-(3,3-dimethylazetidin-1-il)ciclohexil]-3-[{4-(trifluorometil)fenilamino}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 461, encontrado 461
28-204	43		1-[{1S,2S,4S o 1R,2R,4R}-4-(terc-butilamino)-2-cianociclohexil]-3-[{4-(trifluorometil)fenilamino}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 449, encontrado 449
28-205	43		3-[{4-(4-chlorofenil)amino}-1-{(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-cian-4-[{1-meticiclopropil)amino]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 413, encontrado 413
28-206	43		3-[{4-(4-chlorofenil)amino}-1-{(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[{1-meticiclopropil)amino]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 413, encontrado 413

28-207	43		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-[(1-ciclopropil-1-metiletil)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 429, encontrado 429
28-208	43		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-[(1-ciclopropil-1-metiletil)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 441, encontrado 441
28-209	43		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[(1-ciclopropil-1-metiletil)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 441, encontrado 441

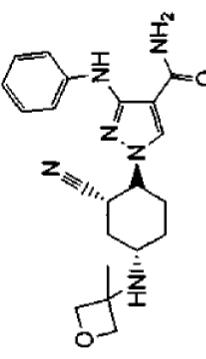
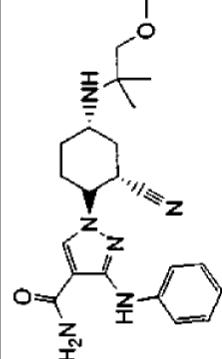
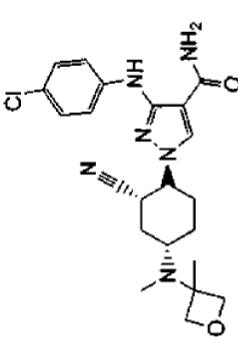
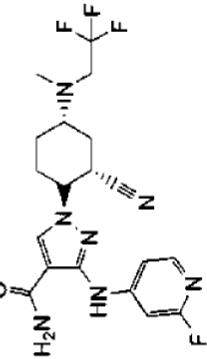
28-210	43		3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[2-hidroxi-1-dimetiletil]amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 431, encontrado 431
28-211	43		3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)azetidin-1-]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 457, encontrado 457
28-212	43		3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)azetidin-1-]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 457, encontrado 457
28-213	43		3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 483, encontrado 483

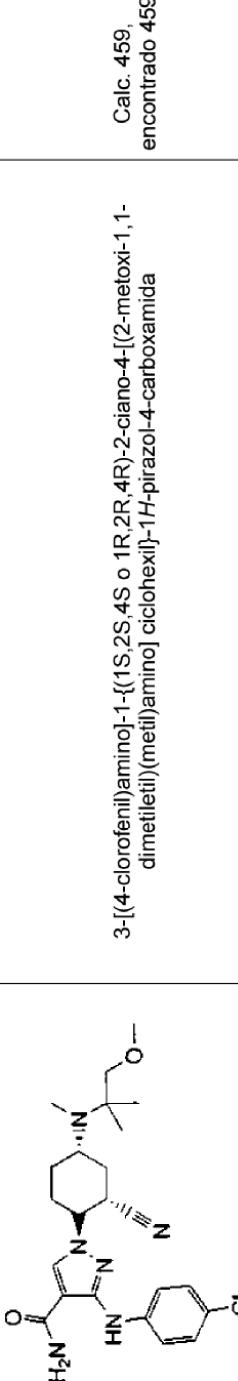
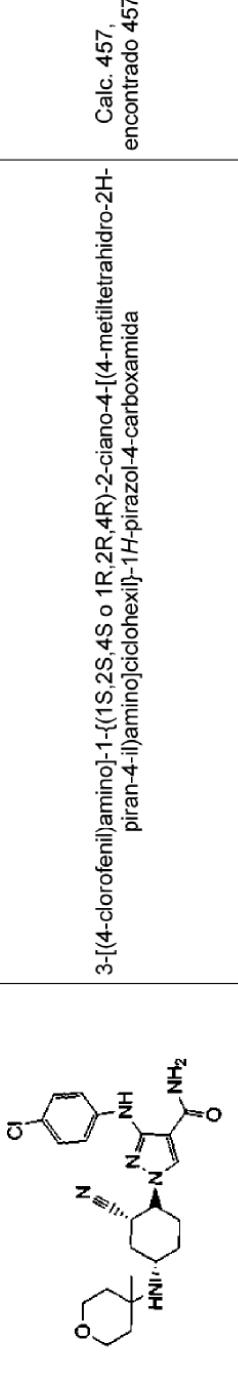
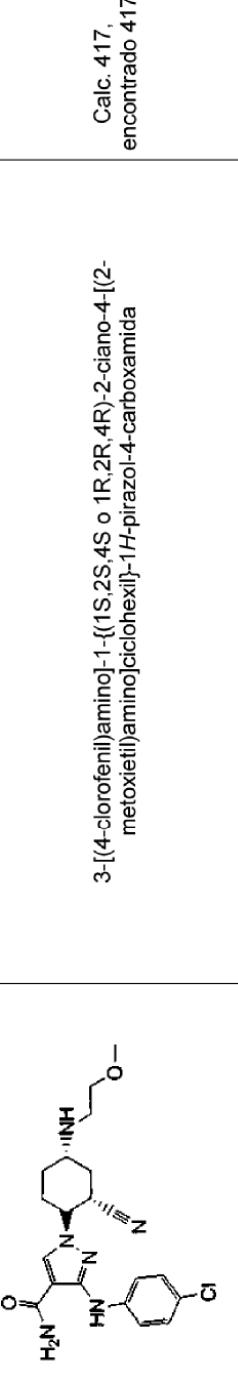
28-214	43		Calc. 407, encontrado 407
28-215	43		Calc. 381, encontrado 381
28-216	43		Calc. 379, encontrado 379
28-217	43		Calc. 443, encontrado 443

28-218	43		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-{metil}[3-metiloxetan-3-il]metilamino)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 443, encontrado 443
28-219	43		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-{[(1-hidroxiciclopropil)metil]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 457, encontrado 457
28-220	43		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-{[(1-hidroxiciclopropil)metil]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 429, encontrado 429
28-221	43		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-{[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 431, encontrado 431

28-222	43		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-{(1S,2S,4S or 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[{(2-metoxi-1,1-dimethylEt)amino]cyclohexyl}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 445, encontrado 445
28-223	43		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-{(1S,2S,4S or 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[{(1-hydroximethyl)cyclopropyl}amino]cyclohexyl}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 429, encontrado 429
28-224	41		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-{(1S,2S,4S or 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[{(2,2,2-trifluoroethyl)amino]cyclohexyl}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 441, encontrado 441
28-225	41		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-{(1S,2S,4R or 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[{(2,2,2-trifluoroethyl)amino]cyclohexyl}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 441, encontrado 441

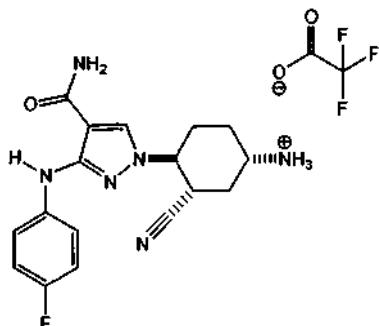
28-226 41		Calc. 467, encontrado 467
28-227 41		Calc. 467, encontrado 467
28-228 43		Calc. 445, encontrado 445
28-229 44		Calc. 455, encontrado 455

28-230	43		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[3-metiloxetan-3-il]amino]ciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 395, encontrado 395	
28-231	43		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[3-metiloxetan-3-il]amino]ciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 411, encontrado 411	
28-232	44		3-[(4-chlorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[metil(3-metiloxetan-3-il)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 443, encontrado 443	
28-233	44		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[metil(2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil]-3-[2-fluoropiridin-4-il]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 440, encontrado 440	

28-234	44		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S or 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(2-metoxi-1,1-dimethyl-1H-pirazol-4-carboxamido]cyclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 459, encontrado 459
28-235	43		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S or 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-yl)amino]cyclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 457, encontrado 457
28-236	43		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S or 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(2-metoxi-1,1-dimethyl-1H-pirazol-4-carboxamido]cyclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 417, encontrado 417
28-237	43		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S or 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-yl)amino]cyclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 431, encontrado 431

28-238	43		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-{(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[[(1S)-2-metoxi-1-metiletil]amino]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 431, encontrado 431
28-239	44		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-{(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[[(2-metoxiethyl)(metil)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 431, encontrado 431
28-240	44		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-{(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[[(1S o 1R)-2-metoxi-1-metiletil](metil)amino]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 445, encontrado 445
28-241	44		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-{(1R,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[((1S o 1R)-2-metoxi-1-metiletil)[metil]amino]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida Calc. 445, encontrado 445

Esquema 56
Ejemplo n.º 29



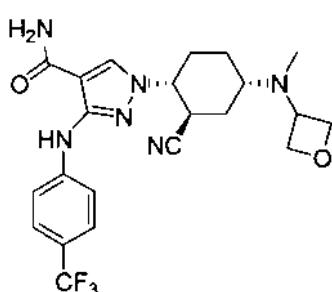
5

Etapa A-C: Trifluoroacetato de (1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-{4-carbamoyl-3-[{(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianociclohexanamino

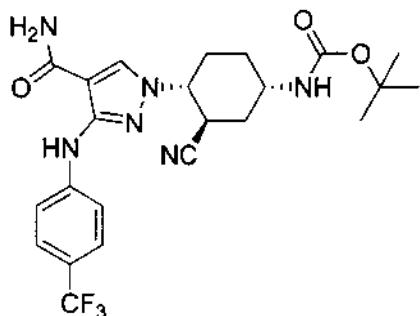
- 10 1-[(1S,2S,4R y 1 R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (Ejemplo n.º 5, 50 mg, 0,15 mmol) se disolvió en DCM (1,5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. TEA (0,041 ml, 0,29 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,014 ml, 0,18 mmol) se añadieron secuencialmente y la mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc, las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional, se disolvió en DMF (0,72 ml) seguido de la adición de azida sódica (94 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional, se disolvió en THF (1,9 ml). Se añadieron trifenilfosfina (145 mg, 0,554 mmol) y agua (0,033 ml, 1,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 20 horas. De spués, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, y se purificó por HPLC preparativa en fase invertida (usando una elución en gradiente de 20-60% MeCNagua, con modificador de TFA al 0,1%/v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,13 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s a, 3H), 7,70 (s a, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,17 (s a, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,49 (ddd, J = 11,5, 11,5, 4 Hz, 1H), 3,58 (ddd, J = 13, 13, 4 Hz, 1H), 3,28 (s a, 1H), 2,37 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,01 (m, 3H), 1,84 (ddd, J = 12,5, 12,5, 12,5 Hz, 1H), 1,55 (m, 1H).
- 25 EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₁₉FN₆O [M+H]⁺: 343, Encontrado: 343.

30

Esquema 50
Ejemplo n.º 30-1



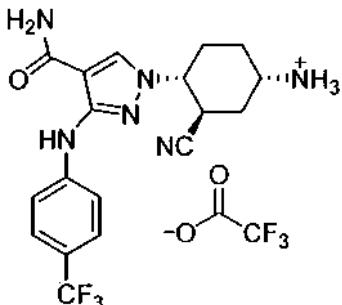
- 35 **1-((1R,2R,4S o 1S,2S,4R)-2-Ciano-4-[metil(oxetan-3-il)amino]ciclohexil)-3-[(4-(trifluorometil)henil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida**



Etapa A: ((1S,3R,4R o 1R,2S,4S)-4-(4-carbamoyl-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexil)carbamato de *terc*-butilo

5 A una solución de [(1R,3S,4S y 1S,3R,4R)-4-(3-amino-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexil]carbamato de *terc*-butilo (4,74 g, 13,6 mmol) en 2-propanol (68 ml), se añadieron 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (3,67 g, 16,3 mmol), acetato potásico (2,67 g, 27,2 mmol), tetrametil t-butil X-Phos (1,96 g, 4,08 mmol) y Pd₂dba₃ (1,87 g, 2,04 mmol). La reacción se desgasificó burbujeando gas argón durante 10 minutos, se precipitó, y se calentó a 90 °C
10 durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió EtOAc y salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó con MgSO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 0-100% en hexanos) para proporcionar [(1R,3S,4S y 1S,3R,4R)-4-(4-carbamoyl-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexil]carbamato de *terc*-butilo
15 en forma de una mezcla racémica. El racemato se resolvió mediante cromatografía quiral SFC (Chiral Technology IC columna de 2,1X 25 cm, fase móvil: Metanol/CO₂ 15%/85%) para proporcionar los enantiómeros separados.
Compuesto intermedio A del Ejemplo n.º 30-1: 2º enantiómero en eluir; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,69 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,20 (s, 2H), 4,45-4,40 (dt, J = 10,8, 3,6 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,64-3,60 (dt, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 2,09-1,94 (m, 3H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,38 (s, 9H). EMBR (ESI) calc. para C₂₃H₂₈F₃N₆O₃ [M+H]⁺: 493, Encontrado: 493.

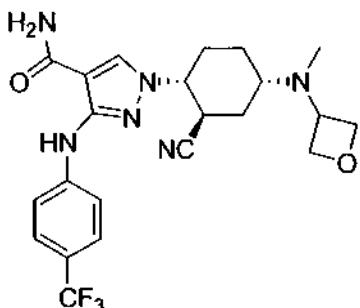
20



Etapa B: trifluoroacetato de (1R,3S,4S o 1S, 3R, 4R)-4-(4-carbamoyl-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexanaminio

25 ((1S,3R,4R o 1R,2S,4S)-4-(4-Carbamoil-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexil)carbamato de *terc*-butilo (**Compuesto intermedio B del Ejemplo n.º 30-1**, 640 mg, 1,30 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) a 0 °C y se añadió TFA (3 ml). La solución se agitó dura nte 1 hora, después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₂₀F₃N₆O [M+H]⁺: 393, Encontrado: 393.

30



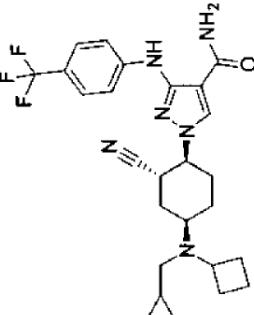
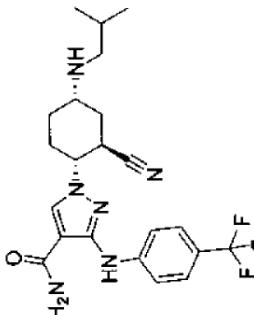
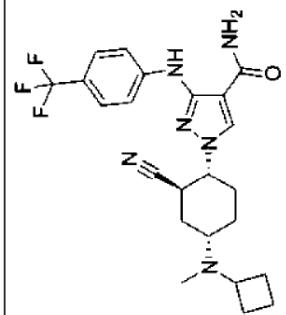
Etapa C: 1-((1R,2R,4S o 1S,2S,4R)-2-Ciano-4-[metil(oxetan-3-il)amino]ciclohexil)-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida

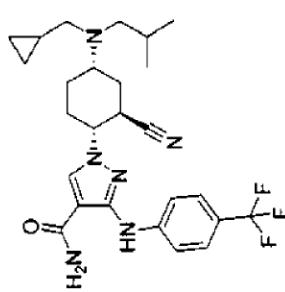
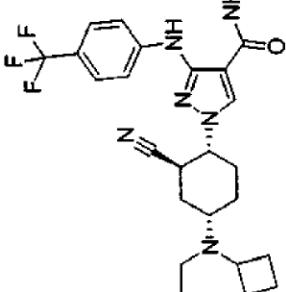
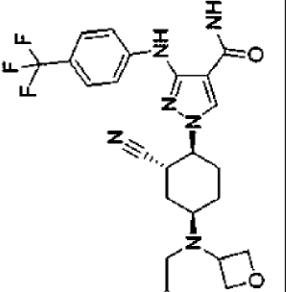
- 5 A una solución de trifluoroacetato de (1R,3S,4S o 1S,3R,4R)-4-(4-carbamoil-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-1-il)- 3-cianociclohexanamino (30 mg, 0,059 mmol) en DMF (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió oxetan-3-ona (21 mg, 0,30 mmol) y se agitó durante 15 minutos seguido de cianoborohidruro sódico (9 mg, 0,3 mmol). Se añadió más cantidad de oxetan-3-ona (13 mg, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos; a continuación, se añadió más cantidad de cianoborohidruro sódico (9 mg, 0,3 mmol). Después de 30 minutos se añadió formaldehído (48 mg, 0,59 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos antes de añadir más cantidad de cianoborohidruro sódico (9 mg, 0,3 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, a continuación se filtró y se purificó directamente por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,22 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9 Hz, 2H) 7,53 (d, 8,5 Hz, 2H), 4,74-4,64 (m, 4H), 4,47 (m, 1H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,70 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₂₂H₂₆F₃N₆O₂ [M+H]⁺: 463, Encontrado: 463.
- 10
- 15 Los siguientes mostrados en la **TABLA 24** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.^o 50** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.^o 30-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

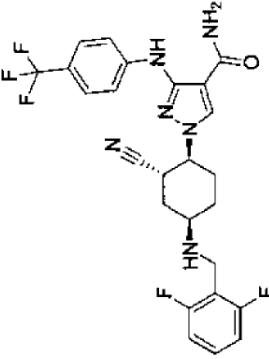
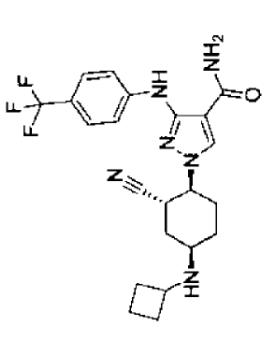
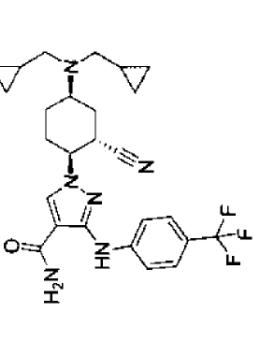
20

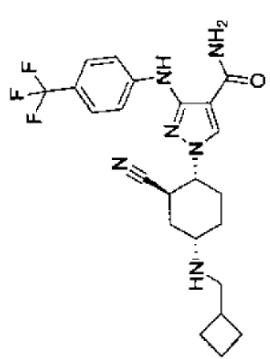
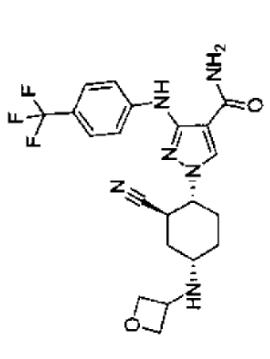
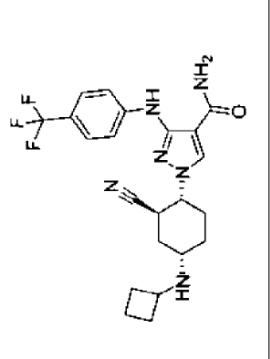
TABLA 24:

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
30-2		1-((1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]ciclohexil)-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 461, encontrado 461
30-4		1-[(1R,2R,4S o 1S,2S,4R)-2-ciano-4-[(3-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclobutil)metil]amino]ciclohexil]-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 519, encontrado 519
30-5		1-[(1R,2R,4S o 1S,2S,4R)-2-ciano-4-(spiro[3.4]octo-2-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 501, encontrado 501

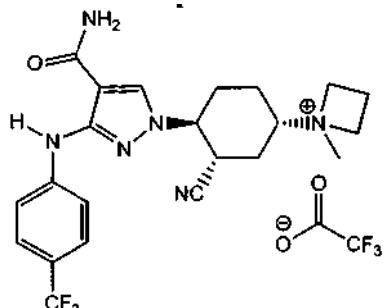
 <p>30-6</p> <p>1-((1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[ciclobutil(ciclopentil)amino]ciclohexil)-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 501, encontrado 501</p>	 <p>30-7</p> <p>1-((1R,2R,4S o 1S,2S,4R)-2-ciano-4-[ciclobutil(metil)amino]ciclohexil)-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 449, encontrado 449</p>	 <p>30-8</p> <p>1-((1R,2R,4S o 1S,2S,4R)-2-ciano-4-[ciclobutil(metil)amino]ciclohexil)-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 461, encontrado 461</p>
--	--	---

 <p>30-9</p> <p>1-{{(1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i> o 1<i>S</i>,2<i>S</i>,4<i>R</i>)-2-ciano-4-[(cyclopropylmethyl)(2-methylpropyl)amino]ciclohexil}-3-[(4-(trifluoromethyl)fenilamino)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 503, encontrado 503</p>
 <p>30-10</p> <p>1-{{(1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i> o 1<i>S</i>,2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-ciano-4-[(cyclopropylmethyl)(amino)ciclohexil]-3-[(4-(trifluoromethyl)fenilamino)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 501, encontrado 501</p>
 <p>30-12</p> <p>1-{{(1<i>S</i>,2<i>S</i>,4<i>R</i> o 1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-ciano-4-[(cyclopropylmethyl)(1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamido)fenilamino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 503, encontrado 503</p>

 <p>30-13</p> <p>1-((1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[{2,6-difluorobencil}amino]ciclohexil)-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 519, encontrado 519</p>	 <p>30-14</p> <p>1-((1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(cyclobutilamino)ciclohexil)-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 447, encontrado 447</p>	 <p>30-15</p> <p>1-((1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-4-[bis(ciclopropilmetil)amino]-2-cianociclohexil)-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 501, encontrado 501</p>
--	--	--

 <p>30-16</p> <p>1-[{(1R,2R,4S o 1S,2S,4R)-2-ciano-4-[(cyclobutylamino)cyclohexyl]amino}cyclohexyl]-3-[(4-(trifluoromethyl)fenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 461, encontrado 461</p>	 <p>30-17</p> <p>1-[{(1R,2R,4S o 1S,2S,4R)-2-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)cyclohexyl]-3-[(4-(trifluoromethyl)fenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 449, encontrado 449</p>	 <p>30-18</p> <p>1-[{(1R,2R,4S o 1S,2S,4R)-2-ciano-4-(cyclobutylamino)cyclohexyl]-3-[(4-(trifluoromethyl)fenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 447, encontrado 447</p>
--	---	---

Esquema 45 Ejemplo n.^o 31-1



2,2,2-trifluoroacetato de 1-((1S,3S,4S o 1R,3R,4R)-4-(4-carbamoil-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexil)-1-metilazetidin-1-ilo

Se añadió yodometano (0,011 ml, 0,17 mmol) a una mezcla de 1-((1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-(Azetidin-1-il)-2-cianociclohexil)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo n.^o 28-1**, 15 mg, 0,034 mmol) y DIPEA (0,006 ml, 0,03 mmol) en MeCN (0,70 ml) a 23 °C. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 2 h horas, y se purificó directamente a continuación por HPLC preparativa en fase invertida (usando una elución en gradiente de MeCNagua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,59 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,60-4,49 (m, 3H), 4,11-3,90 (m, 2H), 3,80-3,48 (m, 4H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,40-2,37 (m, 1H), 2,29-2,23 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 3H), 1,68-1,62 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₂₂H₂₆F3N₆O⁺ [M]⁺: 447. Encontrado: 447.

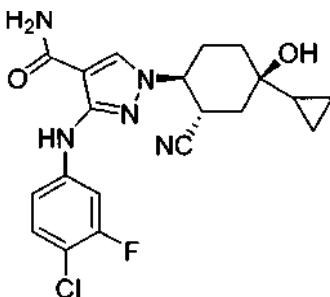
Los siguientes mostrados en la **TABLA 25** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 45** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 31-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 25:

TABLA 23.			
Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
31-2		1-[(1S,3S,4S)-4-{4-carbamoyl-3-[(4-chlorophenyl)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianociclohexil]-1-metilazetidinio	Calc. 413, encontrado 413
31-3		1-[(1S,3S,4S)-4-{4-carbamoyl-3-[(4-chlorophenyl)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianociclohexil]-1-etilazetidinio	Calc. 427, encontrado 427

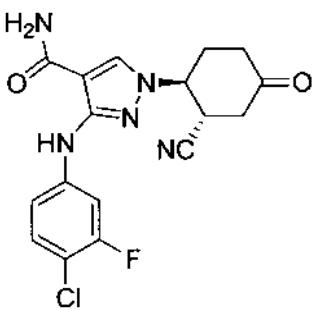
31-4		1-[(1S,3S,4S)-4-{4-carbamoyl-3-[(4-chlorophenyl)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianociclohexil]-1,3,3-trimetilazetidinio	Calc. 441, encontrado 441
31-5		1-[(1S,3S,4S)-4-(4-carbamoyl-3-[(4-chlorophenyl)amino]-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexil]-1-(ciclopropilmethyl)azetidinio	Calc. 453, encontrado 453

Esquema 38
Ejemplo n.^o 32-1



5

3-((4-Chloro-3-fluorofenil)amino)-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-ciclopropil-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida



10

Etapa A: 3-((4-Chloro-3-fluorofenil)amino)-1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-oxociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida

15 De acuerdo con el protocolo de oxidación descrito para el **Ejemplo n.^o 27-1** y **n.^o 27-2**, 3-[(4-chloro-3-fluorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo n.^o 25-3**) se convirtió en 3-[(4-chloro-3-fluorofenil)amino]-1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-oxociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida bajo la acción de TPAP y NMO. EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₁₅ClFN₅O₂ [M+H]⁺: 376, Encontrado: 376.

20 **Etapa B:** 3-((4-Chloro-3-fluorofenil)amino)-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-ciclopropil-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución de 3-[(4-chloro-3-fluorofenil)amino]-1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-oxociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida (209 mg, 0,556 mmol) en THF (5,6 ml) a -78 °C bajo atmósfera de argón se añadió una solución de ciclopropilbromuro de magnesio (6,67 ml, 3,34 mmol, 0,5 M en THF) gota a gota. La solución se mantuvo a -78 °C durante 45 minutos, a continuación otros 3 equiv. de ciclopropilbromuro de magnesio (3,33 ml, 1,67 mmol, 0,5 M en

THF) se añadieron gota a gota. La solución se agitó a -78 °C durante 1 hora, después se calentó a -30 °C y se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido de calentamiento a temperatura ambiente. La solución se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH al 0-8% en DCM) para proporcionar una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron mediante HPLC preparativa en fase invertida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,15 (s, 1H), 7,78-7,75 (dd, J = 13, 3 Hz, 1H), 7,27-7,23 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 4,35-4,30 (dt, J = 12, 4 Hz, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 2,47-2,42 (dc, J = 13,4 Hz, 1H), 2,15-2,10 (dt, J = 14, 4 Hz, 1H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,72-1,65 (dt, J = 14, 5 Hz, 1H), 0,92-0,87 (m, 1H), 0,437-0,360 (m, 3H). EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₂₂CIFN₅O₂ [M+H]⁺: 418, Encontrado: 418.

Los siguientes mostrados en la TABLA 26 se prepararon de acuerdo con el Esquema n.^o 38 siguiendo procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo n.^o 32-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

15

TABLA 26:

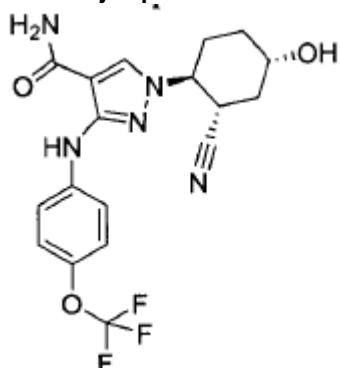
Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
32-2		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxi-4-metilciclohexil]-3-[[4-(3,3,3-trifluoro-(2R o 2S)-hidroxi-1,1-dimetilpropil)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 480, encontrado 480
32-3		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxi-4-metilciclohexil]-3-[[4-(3,3,3-trifluoro-(2R o 2S)-hidroxi-1,1-dimetilpropil)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 480, encontrado 480
32-4		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxi-4-metilciclohexil]-3-[[4-(3,3,3-trifluoro-(2R o 2S)-hidroxi-1,1-dimetilpropil)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 480, encontrado 480

32-5		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hydroxyhexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 386, encontrado 386
32-6		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hydroxy-4-methylhexyl]-3-[(4-(3,3,3-trifluoro-(2R o 2S)-hidroxi-1,1-dimethylpropil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 480, encontrado 480
32-7		3-[(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hydroxy-4-methylhexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 392, encontrado 392
32-8		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hydroxy-4-methylhexyl]-3-[(4-[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, encontrado 452
32-9		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hydroxy-4-methylhexyl]-3-[(4-[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, encontrado 452
32-10		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hydroxy-4-methylhexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 374, encontrado 374

32-11		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxi-4-metilciclohexil]-3-(4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, encontrado 452
32-12		3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-ciclopropil-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 400, encontrado 400
32-13		3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxi-4-metilciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 374, encontrado 374
32-14		3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-ciclopropil-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 400, encontrado 400
32-15		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxi-4-metilciclohexil]-3-(4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, encontrado 452
32-16		3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-etenil-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 386, encontrado 386

32-17		3-[(4-chloro-3-fluorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 392, encontrado 392
-------	--	---	---------------------------------

Esquema 39
Ejemplo n.º 33-1



5

1-((1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-Ciano-4-hidroxiciclohexil)-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

De acuerdo con el protocolo de oxidación descrito para el **Ejemplo n.º 27-1 y n.º 27-2**, 1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo n.º 25-5**) se convirtió en 1-((1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-oxociclohexil)-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida bajo la acción de TPAP y NMO.

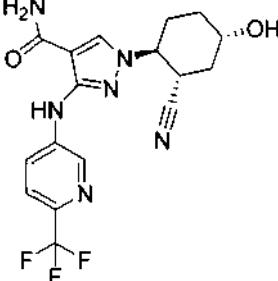
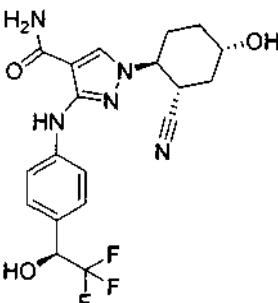
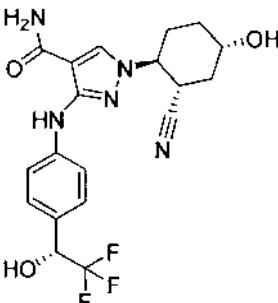
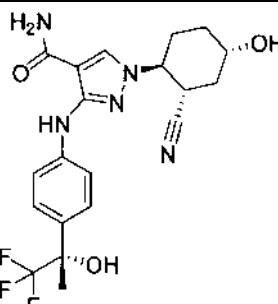
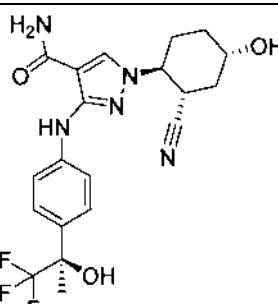
15 1-((1S,2S o 1R,2R)-2-ciano-4-oxociclohexil)-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (1,35 g, 3,31 mmol) se disolvió en metanol (16 ml) y se añadió borohidruro sódico (0,125 g, 3,31 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se recogió, se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄ anhídrico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH 0-10% en DCM) para proporcionar mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron mediante cromatografía Chiral SFC (Chiral Technology IB 2,1 X 25 cm, columna de 20 5uM, fase móvil: metanol al 20% en CO₂ para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,69 (a, 1H), 7,62 - 7,60 (d, 2H), 7,22 - 7,21 (d, 2H), 7,18 (a, 1H), 5,00 - 4,99 (d, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 3,60 - 3,55 (m, 1H), 3,44 - 3,39 (m, 1H), 2,24 - 2,22 (m, 1H), 1,93 - 1,88 (m, 3H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,45-1,37 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. [M+H]⁺: 410, Encontrado: 410.

25 Los siguientes mostrados en la **TABLA 27** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 39** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 33-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 27:

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
33-2		3-[(4-chlorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 360, encontrado 360

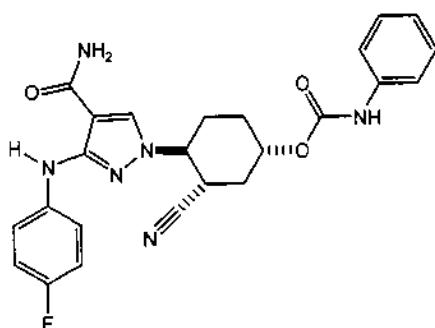
33-3		3-[(4-chloro-3-fluorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 378, encontrado 378
33-4		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 394, encontrado 394
33-5		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)sulfonil)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 458, encontrado 458
33-6		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-cianofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 351, encontrado 351
33-7		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(difluorometoxi)fenil)aminol]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 392, encontrado 392
33-8		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(6-(difluorometil)piridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 377, encontrado 377

33-9		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 395, encontrado 395
33-10		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{(4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 424, encontrado 424
33-11		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{(4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 424, encontrado 424
33-12		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{(4-[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 438, encontrado 438
33-13		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{(4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 438, encontrado 438

33-14		3-[(6-cloropiridin-3-il)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 361, encontrado 361
33-15		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(3,3,3-trifluoro-(2R o 2S)-hidroxi-1,1-dimetilpropil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 466, encontrado 466
33-16		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(3,3,3-trifluoro-(2R o 2S)-hidroxi-1,1-dimetilpropil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 466, encontrado 466
33-18		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-ciclopropilfenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 366, encontrado 366
33-19		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(3-metiloxetan-3-il)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 396, encontrado 396

33-20		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(3,4-diclorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 394, encontrado 394
33-21		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-(2-fluoro-1,1-dimetiletil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 400, encontrado 400
25-2		1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 393, encontrado 393

Esquema 52
Ejemplo n.^o 34-1



5

Fenilcarbamato de (1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)aminol-1H-pirazol-1-il]-3-cianociclohexilo}

- 10 A una solución de 1-[(1S,2S,4S y 1R,2R,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (25 mg, 0,073 mmol) en THF (0,73 ml) se añadieron DMAP (9 mg, 0,07 mmol) y fenilo isocianato (0,05 ml, 0,4 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre una solución acuosa de HCl 0,5 N y EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La combinación de extractos orgánicos se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase invertida (usando una elución en gradiente de MeCN al 50-85% en agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se combinaron, se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,71 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,27 (dd,
- 15 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase invertida (usando una elución en gradiente de MeCN al 50-85% en agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se combinaron, se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,71 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,27 (dd,

$J = 7,5, 7,5$ Hz, 2H), 7,16 (s a, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,98 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,12-1,93 (m, 4H), 1,65 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para $C_{24}H_{23}FN_6O_3 [M+H]^+$: 463, Encontrado: 463.

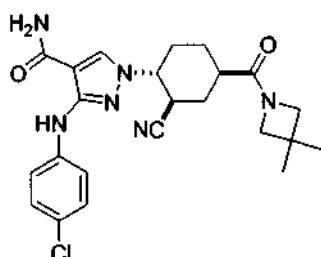
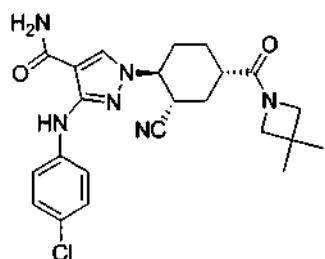
- 5 Los siguientes mostrados en la **TABLA 28** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.^o 52** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.^o 34-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

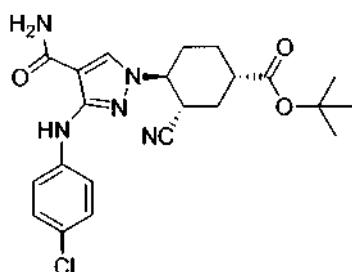
TABLA 28:

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
34-2		cyclohexylcarbamato de (1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexilo	Calc. 469, Encontrado 469
34-3		fenilcarbamato de (1R,3S,4S y 1S,3R,4R)-4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexilo	Calc. 463, Encontrado 463
34-4		carbamato de (1R,3S,4S y 1S,3R,4R)-4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexil propan-2-ilo	Calc. 429, Encontrado 429
34-5		cyclohexylcarbamato de (1R,3S,4S y 1S,3R,4R)-4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexilo	Calc. 469, Encontrado 469

34-6		metilcarbamato de (1R,3S,4S y 1S,3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianociclohexilo	Calc. 401, Encontrado 401
34-7		etilcarbamato de (1R,3S,4S y 1S,3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianociclohexilo	Calc. 415, Encontrado 415
34-8		carbamato de (1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianociclohexil propan-2-ilo	Calc. 429, Encontrado 429
34-9		metilcarbamato (1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianociclohexilo	Calc. 401, Encontrado 401

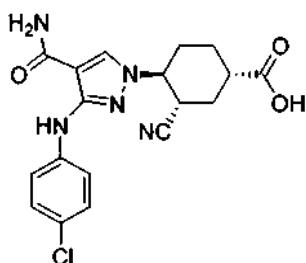
Esquema 48
Ejemplo n.^o 35-1 y 35-2





Etapa A: (1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-terc-Butil 4-(4-carbamoil-3-((4-clorofenil)amino)-1H-pirazol-1-il)-3-ciano-ciclohexanocarboxilato

- 5 Una solución de (1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-*t*-butil 4-(3-amino-4-carbamoil-1*H*-pirazol-1-il)-3-cianociclohexano- 1-carboxilato (**Compuesto intermedio n.º 47-4**, 11 g, 33 mmol), 1-bromo-4-clorobenceno (9,2 g, 48 mmol), KOAc (9,4 g, 96 mmol), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (4,9 g, 5,0 mmol) y *t*-Butil X-Phos (4,1 g, 10 mmol) en *iso*-propanol (100 ml) se desgasificó con burbujeo de N₂ gas durante 15 minutos y después se agitó a 85 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas, y a continuación se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 1-2% en DCM). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron, y la combinación se concentró al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa en fase invertida (usando una elución en gradiente de MeCN al 40-60% en agua con amoniaco al 0,5% en 20) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,32 - 4,30 (m, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 2,51 - 2,47 (m, 2H), 2,20 - 2,13 (m, 3H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,66 - 1,59 (m, 1H), 1,50 (s, 9H). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 444.
- 10
- 15



20 **Etapa B: Ácido (1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-(4-carbamoil-3-((4-clorofenil)amino)-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexanocarboxílico**

- 25 A una solución de (1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-[4-carbamoil-3-[(4-clorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]- 3-cianociclohexano- 1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,1 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (2 ml) a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó directamente sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 4,32 - 4,30 (m, 1H), 3,50 - 3,46 (m, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 2H), 2,33 - 2,15 (m, 3H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 1H). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 388.

30 **Etapa C: 3-(4-Clorofenilamino)-1-((1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidina-1-carbonil)ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

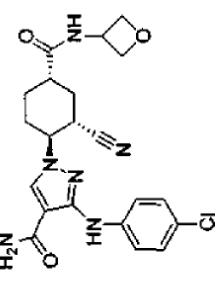
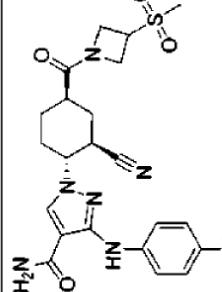
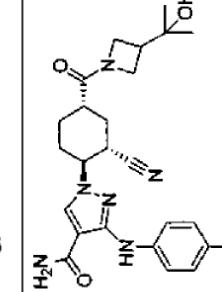
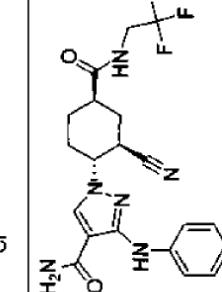
- 35 A una solución del ácido (1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-[4-carbamoil-3-[(4-clorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-3-cianociclohexano 1-carboxílico en bruto (200 mg, 0,5 mmol) en DMF (4 ml) se añadieron secuencialmente cloruro de 3,3-dimetilazetidin-1-ilo (75 mg, 0,62 mmol), EDC (120 mg, 0,62 mmol), HOBr (83 mg, 0,61 mmol) y trietilamina (120 mg, 1,2 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de concentrarse al vacío. El residuo en bruto se repartió entre DCM (10 ml) y agua (2 ml). La solución orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2x2 ml), se secó con sulfato sódico anhidrido, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 2-5 % en DCM) para proporcionar una mezcla racémica de 3- (4-clorofenilamino)-1-((1S,2S,4S y 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidina-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*- pirazol-4-carboxamida, que a continuación se resolvió en sus enantiómeros componentes por HPLC preparativa quirial (Chiralpak IC, 2*25 cm; Fase móvil: etanol al 30% etanol (DEA al 0,2 % en hexano (DEA al 0,1 %)) para proporcionar los compuestos del título como enantiómeros individuales. **Ejemplo n.º 35-1:** 1^{er} enantiómero a eluir; 3-(4-clorofenilamino)-1-((1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidina-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,48 - 3,43 (m, 1H), 2,58 - 2,53 (m, 1H), 2,29 - 2,12 (m, 3H), 2,01 - 1,97 (m, 2H), 1,71 - 1,67 (m, 1H), 1,30 (s, 6H). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 455. **Ejemplo n.º 35-2:** 2^o enantiómero a eluir; 3-(4-clorofenilamino)-1-((1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidina-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2H),

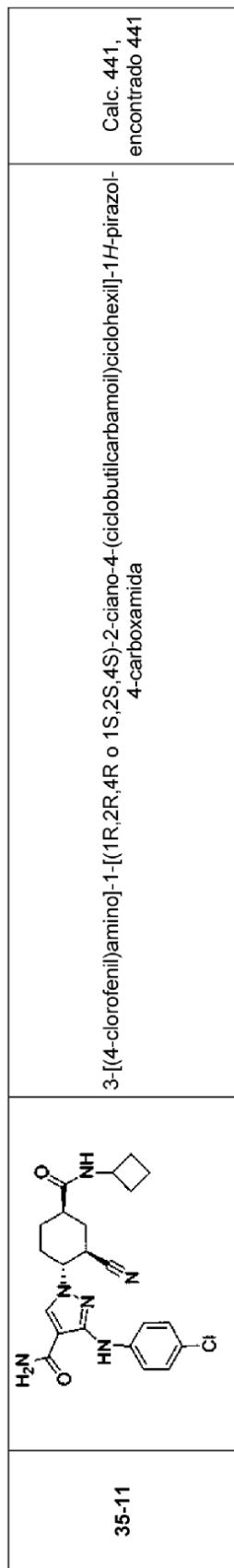
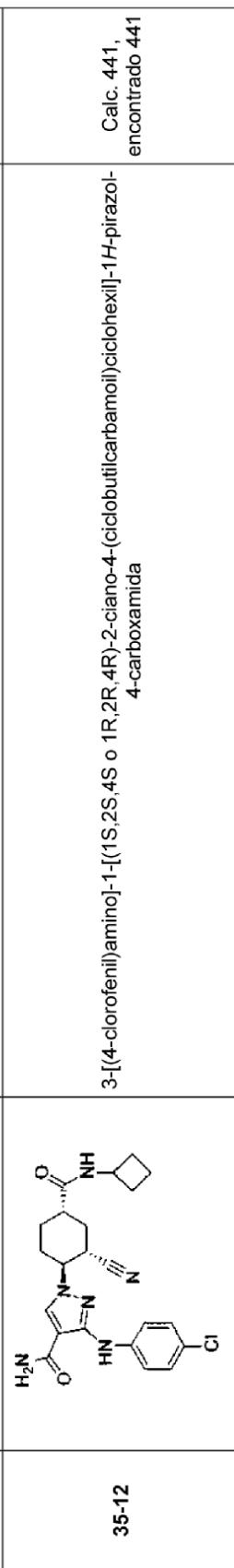
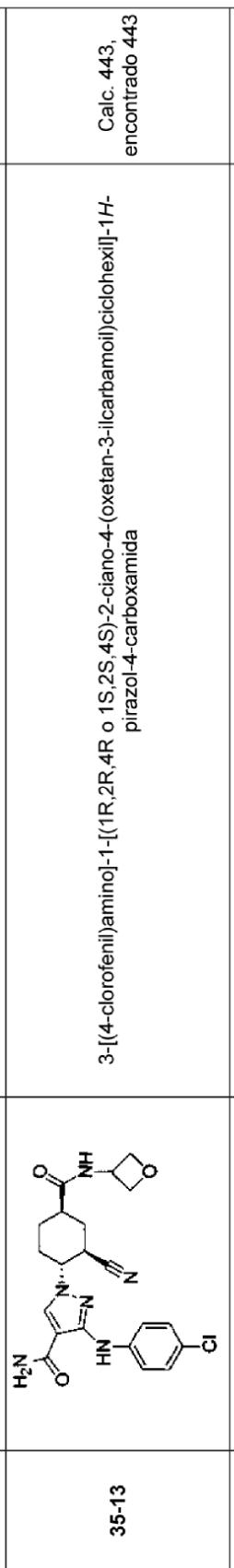
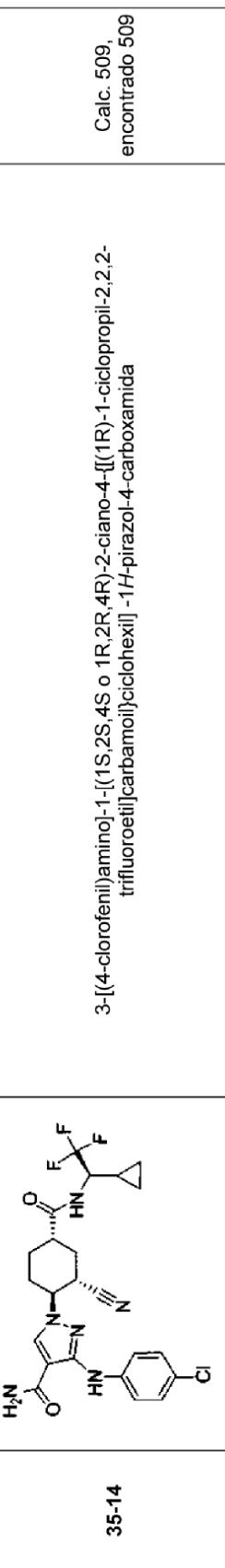
7,23 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,35-4,28 (m, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,30 - 2,14 (m, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,72 - 1,68 (m, 1H), 1,30 (s, 6H). EM ESI: $[M+H]^+$ m/z 455.

- 5 Los siguientes mostrados en la **TABLA 29** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.^o 48** siguiendo procedimientos similares a los descritos para los **Ejemplos n.^o 35-1** y **35-2**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 29:

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
35-3		3-[4-(4-chlorofenil)amino]-1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-ilcarbonil)-2-clanociclohexil]-3-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)azetidin-1-yl]carbonil]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 485, encontrado 485
35-4		1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-ilcarbonil)-2-clanociclohexil]-3-[4-(4-chlorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 467, encontrado 467
35-5		3-[4-(4-chlorofenil)amino]-1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-ilcarbonil)-2-clanociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 481, encontrado 481
35-6		3-[(4-chlorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(3,3-difluoroazetidin-1-yl)carbonil]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 463, encontrado 463

 <p>35-7</p>	<p>3-[(4-chlorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(oxetan-3-ilcarbamoi)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 443, encontrado 443</p>
 <p>35-8</p>	<p>3-[(4-chlorofenil)amino]-1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-{[3-(metilsulfoni)azetidin-1-][carbonil]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 505, encontrado 505</p>
 <p>35-9</p>	<p>3-[(4-chlorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-{[3-(1-hidroxi-1-metiletil)azetidin-1-][carbonil]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 485, encontrado 485</p>
 <p>35-10</p>	<p>3-[(4-chlorofenil)amino]-1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-{[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoi]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 469, encontrado 469</p>

 <p>35-11</p> <p>3-[(4-chlorofenil)amino]-1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-(ciclobutilcarbamoi) ciclohexil]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p>	 <p>35-12</p> <p>3-[(4-chlorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(ciclobutilcarbamoi) ciclohexil]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p>	 <p>35-13</p> <p>3-[(4-chlorofenil)amino]-1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-(oxetan-3-ili carbamoi) ciclohexil]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p>	 <p>35-14</p> <p>3-[(4-chlorofenil)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(1<i>R</i>)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]carbamoi]ciclohexil]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p>
			<p>Calc. 441, encontrado 441</p> <p>Calc. 441, encontrado 441</p> <p>Calc. 443, encontrado 443</p> <p>Calc. 509, encontrado 509</p>

<p>35-15</p>	<p>3-[{(4-clorofenil)amino]-1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-{[3,3-difluoroazetidin-1-il]carbonil}ciclohexil]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 463, encontrado 463</p>
<p>35-16</p>	<p>3-[{(4-clorotenil)amino]-1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-{[(1S)-1-ciclopropil-2,2-trifluoroetil]carbonil}ciclohexil]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 509, encontrado 509</p>
<p>35-17</p>	<p>1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-ilcarbonil)-2-cianociclohexil]-3-[(4-chlorofenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 467, encontrado 467</p>
<p>35-18</p>	<p>3-[(4-dlorofenil)amino]-1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-{(3,3-difluorociclobutil)carbonil}ciclohexil]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 477, encontrado 477</p>

<p>35-15</p>	<p>3-[{(4-clorofenil)amino]-1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-{[3,3-difluorooazetidin-1-yl]carbonyl}ciclohexi]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 463, encontrado 463</p>
<p>35-16</p>	<p>3-[{(4-chlorofenil)amino]-1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-{[(1S)-1-ciclopropil-2,2-trifluoroetil]carbamoyl}ciclohexi]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 509, encontrado 509</p>
<p>35-17</p>	<p>1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-ilcarbonil)-2-cianociclohexil]-3-[(4-chlorofenil)amino]-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 467, encontrado 467</p>
<p>35-18</p>	<p>3-[(4-dlorofenil)amino]-1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-{[(3,3-difluorociclobutil)carbamoyl]ciclohexi}-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 477, encontrado 477</p>

35-19		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-(ciclopropilcarbamoyl)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 427, encontrado 427	
35-20		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(3,3-difluorociclobutil)carbamoyl]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 477, encontrado 477	
35-21		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(dicyclopropylmethyl)carbamoyl]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 481, encontrado 481	
35-22		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroethyl)carbamoyl]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 469, encontrado 469	

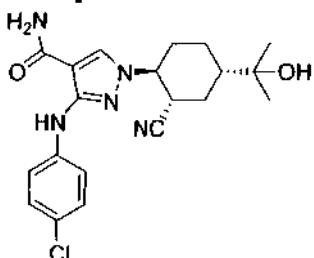
<p>35-23</p>	<p>3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(cyclopropylcarbamoyl)cyclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 427, encontrado 427</p>
<p>35-24</p>	<p>3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-{[(1S)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluoroethyl]carbamoyl}cyclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 509, encontrado 509</p>
<p>35-25</p>	<p>3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-{[(1R)-1-cyclopropyl-2,2,2-trifluoroethyl]carbamoyl}cyclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 509, encontrado 509</p>
<p>35-26</p>	<p>3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-{[3-(methylsulfonyl)azetidin-1-yl]carbamoyl}cyclohexyl]-1H-pirazol-4-carboxamida</p> <p>Calc. 505, encontrado 505</p>

35-27		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1R,2R,4R or 1S,2S,4S)-2-ciano-4-[(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)carbonyl]ciclohexil]-1H pirazol-4-carboxamida	Calc. 457, encontrado 457	
35-28		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(3-difluoropirrolidin-1-il)carbonyl]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 477, encontrado 477	
35-29		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-[(3-metiloxetan-3-il)metyl]carbamilo]-ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 471, encontrado 471	
35-30		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)carbonyl]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 457, encontrado 457	

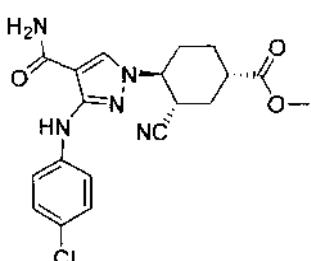
35-31		Calc. 471, encontrado 471		
35-32		Calc. 477, encontrado 477		
35-33		Calc. 445, encontrado 445		
35-34		Calc. 445, encontrado 445		

35-31		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(3-metiloxetan-3-il)methyl]carbamoyl]ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 471, encontrado 471	
35-32		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-{(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-[(3,3-difluoropirolidin-1-il)carbonil]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 477, encontrado 477	
35-33		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-{(1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 445, encontrado 445	
35-34		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 445, encontrado 445	

Esquema 49
Ejemplo n.^o 36-1 y 36-2



5 3-(4-Chlorofenilamino)-1-((1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida



10 Etapa A: (1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-metil 4-(4-carbamoil-3-((4-chlorofenil)amino)-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexanocarboxilato

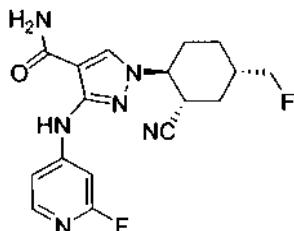
15 A una solución del ácido (1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-[4-carbamoil-3-[(4-chlorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il]-3-cianociclohexano-1-carboxílico en bruto (**Ejemplo n.^o 35-1 Etapa C**, 500 mg, 1,3 mmol) en MeOH (5 ml) se añadieron secuencialmente EDC (324 mg, 1,7 mmol) y HOBr (210 mg, 1,6 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de concentrarse al vacío. El residuo en bruto se repartió entre DCM (20 ml) y agua (5 ml). La solución orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2x5 ml), se secó con sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH del 2-4% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,52 - 3,34 (m, 1H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 2,55 - 2,52 (m, 1H), 2,24 - 2,16 (m, 3H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,73 - 1,70 (m, 1H). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 401.

25 Etapa B: 3-(4-Chlorofenilamino)-1-1-((1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(2-hidroxipropan-2-yl)ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida

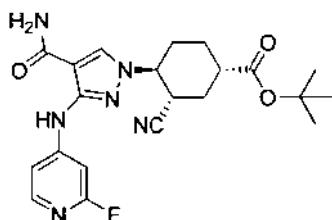
30 A una solución de (1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-[4-carbamoil-3-[(4-chlorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il]-3-cianociclohexano-1-carboxilato de metilo (100 mg, 0,25 mmol) en THF (8 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió MeMgBr (1,8 ml, 2,5 mmol, 1,4 N en THF) gota a gota a -15 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de añadir una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se extrajo con EtOAc (3x30 ml). La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH al 2-5 % en DCM) para proporcionar una mezcla racémica de 3-(4-chlorofenilamino)-1-((1S,2S,4S y 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(2-hidroxipropan-2-yl)ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida, que a continuación se resolvió en sus enantiómeros componentes por HPLC preparativa quiral (Chiralpak IC, 2*25 cm; Fase móvil: etanol al 30% en hexano (TEA al 0,1%)) para proporcionar los compuestos del título como enantiómeros individuales.

40 **Ejemplo 36-1:** 1^{er} enantiómero a eluir; 3-(4-chlorofenilamino)-1-((1S,2S,4S o 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(2-hidroxipropan-2-yl)ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida: EM ESI: [M+H]⁺ m/z 402,1; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 3,39 - 3,35 (m, 1H), 2,44 - 2,41 (m, 1H), 2,19 - 2,03 (m, 3H), 1,70 - 1,59 (m, 2H), 1,56 - 1,45 (m, 1H), 1,22 (s, 6H).

45 **Ejemplo 36-2:** 2^o enantiómero a eluir; 3-(4-chlorofenilamino)-1-((1R,2R,4R o 1S,2S,4S)-2-ciano-4-(2-hidroxipropan-2-yl)ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 2,44 - 2,41 (m, 1H), 2,19 - 2,03 (m, 3H), 1,70 - 1,57 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,23 (s, 6H). EM ESI: [M+H]⁺ m/z 402.

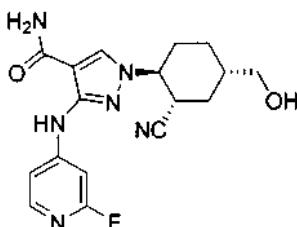
Ejemplo n.^o 37

5 **1-[(1S,2S,4S y 1R,2R,4R)-2-Ciano-4-(fluorometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida**



10 **Etapa A: (1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-(4-carbamoyl-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexanocarboxilato de terc-butilo**

A una solución de (1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-(4-carbamoyl-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexanocarboxilato de terc-butilo (**Compuesto intermedio 47-4**, 409 mg, 1,23 mmol) en dioxano (10 ml) se añadieron acetato potásico (781 mg, 3,68 mmol), 4-bromo-2-fluoropiridina (259 mg, 1,47 mmol), tetra metil t-butil X-Phos (118 mg, 0,245 mmol) y Pd₂dba₃ (112 mg, 0,123 mmol). La solución se desgasificó haciendo burbujeante argón, se tapó, y se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de celite, y se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 0-100% en hexanos) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 9,35 (s ancho, 1H), 7,95 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,02-3,98 (dt, J = 11,4, 4,8 Hz, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,58-2,40 (m, 2H), 2,30-2,14 (m, 3H), 1,92-84 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). EMBR (ESI) calc. para C₂₁H₂₆FN₆O₃ [M+H]⁺: 429, Encontrado: 429.



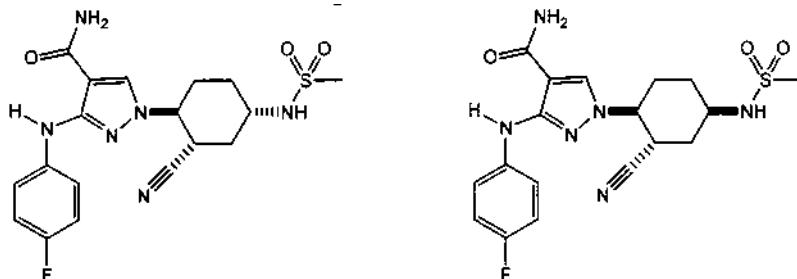
25 **Etapa B: 1-((1S,2S,4S y 1R,2R,4R)-2-Ciano-4-(hidroximetil)ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida**

A una solución de 1S,3S,4S y 1R,3R,4R)-4-(4-carbamoyl-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexanocarboxilato (174 mg, 0,406 mmol) en THF (4 ml) se añadió borohidruro de litio (27 mg, 1,2 mmol) y se calentó a 55 °C durante 3 horas. Después de 3 horas, se añadió 1 equiv. más de borohidruro de litio (27 mg, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de celite, y se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 0-20% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₂₀FN₆O₂ [M+H]⁺: 359, Encontrado: 359.

35 **Etapa C: 1-((1S,2S,4S y 1R,2R,4R)-2-Ciano-4-(fluorometil)ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida**

A una solución de 1-[(1S,2S,4S y 1R,2R,4R)-2-ciano-4-(hidroximetil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (121 mg, 0,338 mmol) en DCM (2 ml) se añadió Dexo-Fluor (112 mg, 0,093 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 0-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,20 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5 Hz, 1H), 4,42-4,20 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,59-2,08 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,47 - 1,38 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₁₉F₂N₆O [M+H]⁺: 361, Encontrado: 361.

Esquema 35
Ejemplo n.º 38-1 y 38-2



5 **1-((1S,2S,4S y 1R,2R,4R)-2-Ciano-4-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida y 1-((1S,2S,4R y 1R,2R,4S)-2-Ciano-4-1(metilsulfonil)amino[ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida**

- 10 A una suspensión de trifluoroacetato de (3S,4S y 3R,4R)-4-(4-carbamoi-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexanamino (Ejemplo n.º 27-18, 34 mg, 0,074 mmol) en DCM (0,37 ml) se añadió TEA (0,03 ml, 0,2 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,006 ml, 0,07 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x). La combinación de capas orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 0-10%, MeOH/DCM). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron, y la combinación se concentró al vacío. El isómero principal se purificó adicionalmente por HPLC preparativa en fase invertida (usando una elución en gradiente de MeCNagua, con modificador de TFA al 0,1%/v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, dando como resultado los compuestos del título.
- 15 **Ejemplo 38-1** (Isómero principal): 1-((1S,2S,4S y 1R,2R,4R)-2-ciano-4-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,10 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 4,27 (ddd, J = 11,5, 11,5, 3,5 Hz, 2H), 3,57-3,44 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,79 (ddd, J = 12,5, 12,5, 12,5 Hz, 1H), 1,57, (dded, J = 13,5, 13,5, 13,5, 4 Hz, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₂₁FN₆O₃S [M+H]⁺: 421, Encontrado: 421.
- 20 **Ejemplo 38-2** (Isómero secundario): 1-((1S,2S,4R y 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 4,32 (ddd, J = 11, 11, 3,5 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,66 (ddd, J = 11,5, 11,5, 3 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,12-1,84 (m, 4H). EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₂₁FN₆O₃S [M+H]⁺: 421, Encontrado: 421.

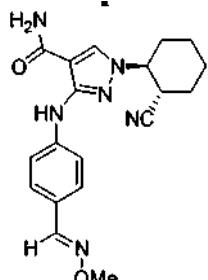
25 Los siguientes mostrados en la **TABLA 30** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 35** siguiendo procedimientos similares a los descritos para los **Ejemplos n.º 38-1 y 38-2**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

30 35

TABLA 30:

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
38-3		3-[(4-clorofenil)amino]-1-((1S,2S,4R y 1R,2R,4S)-2-ciano-4-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 437, encontrado 437

38-4		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4R and 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(methylsulfonyl)amino]cyclohexyl-1H-pyrazol-4-carboxamide	Calc. 437, encontrado 437
38-5		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4R and 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(methyl(methylsulfonyl)amino)cyclohexyl-1H-pyrazol-4-carboxamide	Calc. 451, encontrado 451
38-6		3-[(4-chlorophenyl)amino]-1-[(1S,2S,4R and 1R,2R,4S)-2-ciano-4-(methyl(methylsulfonyl)amino)cyclohexyl-1H-pyrazol-4-carboxamide	Calc. 451, encontrado 451



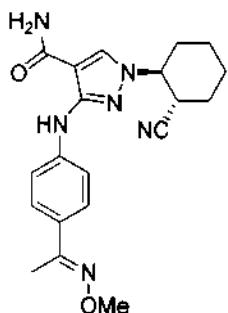
1-[(1S,2S o 1R, 2R)-2-Cianociclohexil]-3-{(4-[(metoxiimino)methyl]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

5 A una solución de 1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(4-formilfenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (20 mg, 0,059 mmol) en EtOH (0,5 ml) se añadieron clorhidrato de O-metilhidroxilamina (25 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (30 mg, 0,29 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se purificó directamente por HPLC preparativa en fase invertida (usando una elución en gradiente de MeCN al 10-100% en agua). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,11 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,56 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 9 Hz, 2H), 4,28-4,21 (td, J = 11, 4,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,31-3,30 (m, 1H), 2,29-2,26 (m, 1H), 2,07-1,74 (m, 5H), 1,53-1,41 (m, 2H). EMBR (ESI) calc. para C₁₉H₂₃N₆O₂ [M+H]⁺: 367, Encontrado: 367.

10

15

Esquema 55
Ejemplo n.º 40



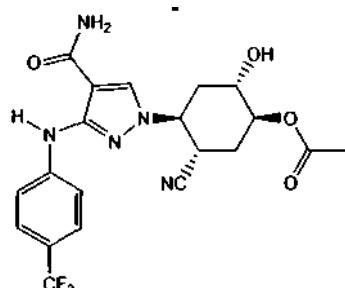
5

1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-Cianociclohexil]-3-[(4-(N-metoxietanimidoil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida

1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(4-(N-metoxietanimidoil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para la preparación de la 1-[(1S,2S o 1R, 2R)-2-cianociclohexil]-3-[(4-[(metoxiimino)metyl]fenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (Ejemplo n.º 39). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,11 (s, 1H), 7,58 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 9 Hz, 2H), 4,28-4,21 (dt, J = 11,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,31-3,30 (m, 1H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,1-1,70 (m, 5H) 1,58-1,40 (m, 2H). EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₂₅N₆O₂ [M+H]⁺: 381, Encontrado: 381.

15

Esquema 46
Ejemplo n.º 41

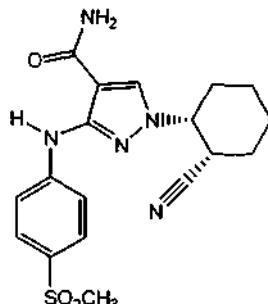
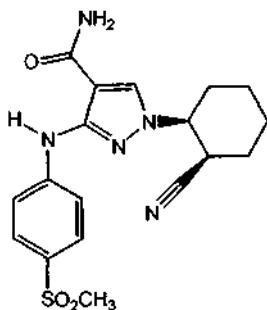
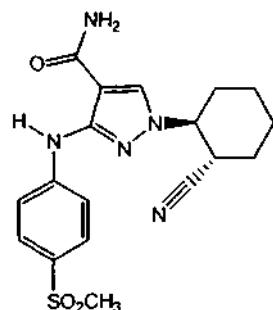
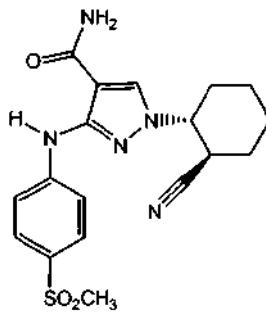


20 **Etapa A-C: (1S,2S,4S,5S y 1R,2R,4R,5R)-4-(4-Carbamoil-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1H-pirazol-1-il)-5-ciano-2-hidroxiciclohexil acetato**

BAST (0,47 ml, 2,5 mmol) se añadió a una mezcla de 1-((1S,2S,4R)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil)-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (**Compuesto intermedio A del Ejemplo n.º 28-1**, 0,50 g, 1,3 mmol) en DCM (25,4 ml) a 23 °C. 20 minutos tras la adición de BAST, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera, y la solución lavada se secó con sulfato sódico anhidro. La solución seca se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar una mezcla de isómeros de olefina y un producto fluorado. El producto de reacción en bruto se disolvió en EtOAc (12,7 ml) y se añadió *m*-CPBA (77% en peso 854 mg, 3,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 17 horas, y a continuación se añadió una solución acuosa de bisulfito sódico (40% en peso). La mezcla bifásica se agitó durante 15 minutos, a continuación se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y la solución lavada se secó con sulfato sódico anhidro. La solución seca se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 50-100% en hexanos) para proporcionar un producto epóxido de estereoquímica indeterminada. El producto epóxido (80 mg, 0,20 mmol) se disolvió en ácido acético y se calentó a 70 °C. Despues de agitar durante 4 horas a 70 °C, la mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y se repartió EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase invertida (usando una elución en gradiente de MeCNagua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,49 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,70-7,86 (m, 3H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (s a, 1H), 4,79-4,77 (m, 1H), 4,59 (dt, J = 11,5, 4,0 Hz, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,47 (dt, J = 12,0, 4,0 Hz, 1H), 2,29-2,17 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,97 (dt, J = 13,5, 3,4 Hz, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₂₁F₃N₅O₄ [M+H]⁺: 452, Encontrado: 452.

RESOLUCIÓN QUIRAL

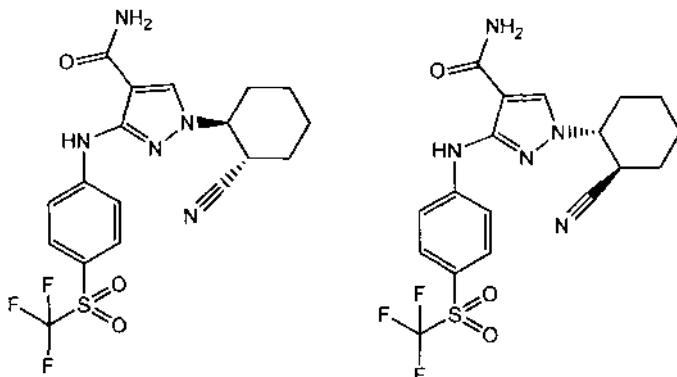
Los siguientes procedimientos experimentales ilustran la resolución quiral y el aislamiento de los Ejemplos enantiopuros de la presente invención. Los siguientes Ejemplos tienen solamente fines ilustrativos, y no se pretende que limiten el alcance de la invención en forma alguna.

Ejemplos n.^o 42-1, 42-2, 42-3, y 42-4

10 **1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-Cianociclohexil]-3-{[4-(metilsulfonil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida y 1-[(1S,2R o 1R,2S)-2-cianociclohexil]-3-{[4-(metilsulfonil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida**

15 Una mezcla diastereomérica racémica de 1-(2-cianociclohexil)-3-{[4-(metilsulfonil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida se resolvió de forma quiral en sus cuatro enantiómeros componentes mediante cromatografía SFC (Chiral Technology AD-H 2,1x25 cm, 5 uM, EtOH al 30% en CO₂). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar muestras enantioméricamente puras de los compuestos del título:

- 20 **Ejemplo 42-1:** 1^{er} estereoisómero en eluir, 1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-{[4-(metilsulfonil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 9,32 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,80 (s, 2H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 3,03 (s, 3H) 2,32 (d a, J = 13,8 Hz, 1H), 2,12-2,06 (m, 2H), 1,96 (d a, J = 12,9 Hz, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 2H). EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₂₂N₅O₃S [M+H]⁺: 388, Encontrado: 388.
- 25 **Ejemplo 42-2:** 2^o estereoisómero en eluir, 1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-{[4-(metilsulfonil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida Los datos del espectro RMN ¹H son coherentes con los datos notificados para el **Ejemplo n.^o 42-1**. EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₂₂N₅O₃S [M+H]⁺: 388, Encontrado: 388.
- 30 **Ejemplo 42-3:** 3^{er} estereoisómero en eluir, 1-[(1S,2R o 1R,2S)-2-cianociclohexil]-3-{[4-(metilsulfonil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida RMN ¹H (600 MHz, EDCI3): δ 9,29 (s, 1H), 7,82-7,78 (m, 3H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,69 (s, 2H), 4,29 (td J = 12,0, 3,9 Hz, 1H), 3,71-68 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₂₂N₅O₃S [M+H]⁺: 388, Encontrado: 388.
- 35 **Ejemplo 42-4:** 4^o estereoisómero en eluir, 1-[(1S,2R o 1R,2S)-2-cianociclohexil]-3-{[4-(metilsulfonil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida Los datos del espectro RMN ¹H son coherentes con los datos notificados para el **Ejemplo n.^o 42-3**. EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₂₂N₅O₃S [M+H]⁺: 388, Encontrado: 388.

Ejemplos n.^o 43-1 y 43-2**5 1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-Cianociclohexil]-3-{(4-[trifluorometil]sulfonil)fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida**

1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-Cianociclohexil]-3-{(4-[trifluorometil]sulfonil)fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se resolvió de forma quiral en sus dos enantiómeros componentes mediante SFC quiral (Chiral Technology IC-H, 2,1x25 cm, MeOH al 35% en CO₂, 100 ml/minuto, 35 °C, 100 bar). Las fracciones de seadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar muestras enantioméricamente puras de los compuestos del título:

Ejemplo 43-1: Primer enantiómero en eluir, 1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-{(4-[trifluorometil]sulfonil)fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida.

Los datos de RMN ¹H son coherentes con los datos espectrales registrados para la mezcla racémica, Ejemplo n.^o 16. EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₁₉F₃N₅O₃S [M+H]⁺: 442, Encontrado: 442.

Ejemplo 43-2: Segundo enantiómero en eluir, 1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-{(4-[trifluorometil]sulfonil)fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida.

Los datos de RMN ¹H son coherentes con los datos espectrales registrados para la mezcla racémica, Ejemplo n.^o 16. EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₁₉F₃N₅O₃S [M+H]⁺: 442, Encontrado: 442.

20 Los siguientes compuestos mostrados en la **TABLA 31** se prepararon siguiendo procedimientos similares a los descritos para los **Ejemplos n.^o 42-1 y 42-2**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

25

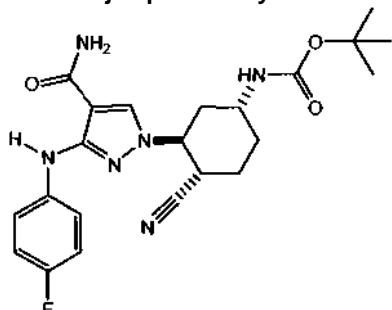
TABLA 31:

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
43-3		1-[(1S,2R o 1R,2S)-2-cianociclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 328, Encontrado 328
43-4		1-[(1R,2S o 1S,2R)-2-cianociclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 328, Encontrado 328

43-5		1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 424, Encontrado 424
43-6		1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 424, Encontrado 424
43-7		1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-(4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]fenil)amino-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 456, Encontrado 456
43-8		1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianociclohexil]-3-(4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]fenil)amino-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 456, Encontrado 456

43-9		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 458, Encontrado 458
43-10		1-[(1S,2S,4R o 1R,2R,4S)-2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 458, Encontrado 458

Ejemplos 44-1 y 44-2

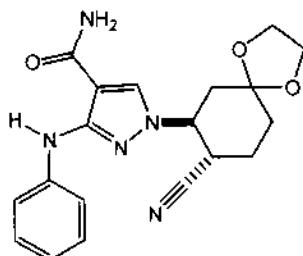
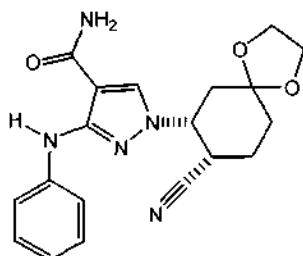
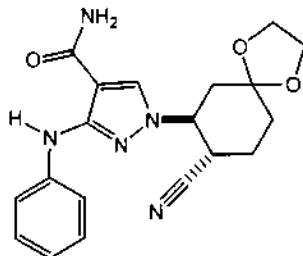
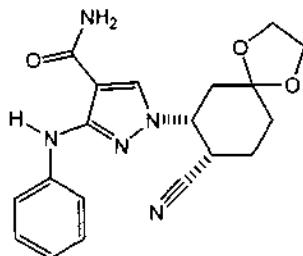


5 [(1R,3S,4S o 1S,3R,4R)-3-{4-Carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-cianociclohexil]carbamato de *terc*-butilo

10 [(1R,3S,4S y 1S,3R,4R)-3-{4-carbamoi-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-cianociclohexil]carbamato de *terc*-butilo se resolvió por vía quiral en sus enantiómeros componentes mediante SFC quiral (Chiral Technology OD-H, 2,1x25 cm, MeOH al 25% en CO₂, 60 ml/minuto). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar muestras enantioméricamente puras de los compuestos del título:

15 **Ejemplo 44-1:** 1 [(1R,3S,4S o 1S,3R,4R)-3-{4-carbamoi-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-cianociclohexil]carbamato de *terc*-butilo, primer enantiómero a eluir de la columna. EMBR (ESI) calc. para [M+H]⁺: 443, Encontrado: 443.

Ejemplo 44-2: [(1R,3S,4S o 1S,3R,4R)-3-{4-Carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-cianociclohexil]carbamato de *terc*-butilo, segundo enantiómero a eluir de la columna. EMBR (ESI) calc. para [M+H]⁺: 443, Encontrado: 443.

Ejemplos n.^o 45-1, 45-2, 45-3, y 45-4

5 **1-[(7R,8S o 7S,8R)-8-Ciano-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(Fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida y 1-[(7S,8S o 7R,8R)- 8-Ciano-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida**

10 Una mezcla diastereomérica racémica de 1-(8-ciano-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida se resolvió de forma quiral en los cuatro enantiómeros componentes mediante cromatografía SFC (Chiral Technology ASH 2.1 X 25 cm, 5 uM, MeOH al 30% en CO₂). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar muestras enantioméricamente puras de los compuestos del título:

15 **Ejemplo 45-1:** 1^{er} enantiómero a eluir de la columna; 1-[(7R,8R o 7S,8S)-8-Ciano-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 9,06 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 3H), 7,20 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (s a, 1H), 6,79 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,38 (td, J = 12,9, 3,9 Hz, 1H), 4,00-3,86 (m, 4H), 3,79-3,75 (m, 1H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,09 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,90 (tt, J = 14,1, 3,8 Hz, 1H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,66 (dt, J = 13,9, 4,3 Hz, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₁₉H₂₁N₅O₃ [M+H]⁺: 368, Encontrado: 368.

20 **Ejemplo 45-2:** 2^o enantiómero a eluir de la columna; 1-[(7S,8R o 7R,8S)-8-Ciano-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 9,11 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,14 (s a, 1H), 6,80 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,34 (dt, J = 11,5, 4,4 Hz, 1H), 3,97-3,83 (m, 4H), 3,37 (dt, J = 12,0, 3,7 Hz, 1H), 2,19-2,03 (m, 3H), 1,83-1,64 (m, 3H). EMBR (ESI) calc. para C₁₉H₂₁N₅O₃ [M+H]⁺: 368, Encontrado: 368.

25 **Ejemplo 45-3:** 3^{er} enantiómero a eluir de la columna; 1-[(7R,8R o 7S,8S)-8-Ciano-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 9,06 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 3H), 7,20 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (s a, 1H), 6,79 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,38 (td, J = 12,9, 3,9 Hz, 1H), 4,00-3,86 (m, 4H), 3,79-3,75 (m, 1H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,09 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,90 (tt, J = 14,1, 3,8 Hz, 1H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,66 (td, J = 13,9, 4,3 Hz, 1H). EMBR (ESI) calc. para C₁₉H₂₁N₅O₃ [M+H]⁺: 368, Encontrado: 368. Ejemplo 45-4: 4^o enantiómero a eluir de la columna; 1-[(7S,8R o 7R,8S)-8-Ciano-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 9,11 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,14 (s a, 1H), 6,80 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,34 (dt, J = 11,5, 4,4 Hz, 1H), 3,96-3,83 (m, 4H), 3,37 (dt, J = 12,1, 3,8 Hz, 1H), 2,21-2,01 (m, 3H), 1,84-1,63 (m, 3H). EMBR (ESI) calc. para C₁₉H₂₁N₅O₃ [M+H]⁺: 368, Encontrado: 368.

35 Los siguientes ejemplos mostrados en la TABLA 33 se prepararon siguiendo procedimientos similares a los descritos para los **Ejemplos n.^o 45-1, 45-2, 45-3, y 45-4**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 33:

Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
45-5		1-[(1S,2R o 1R,2S)-2-cianociclohexil]-3-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 400, Encontrado 400
45-6		1-[(1S,2R o 1R,2S)-2-cianociclohexil]-3-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 400, Encontrado 400

ENSAYOS BIOLÓGICOS

5 Protocolo de ensayo Jak Biochemical HTRF

La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de JAK1, JAK2, JAK3, y Tyk2 se midió usando un dominio catalítico purificado recombinante marcado con GST para cada enzima (Invitrogen JAK1 n.º M4290, JAK2 n.º M4290, JAK3 n.º M4290, Tyk2 n.º M4290) en un formato de ensayo bioquímico HTRF. Las reacciones emplearon un sustrato peptídico común, LCB-EQEDEPEGDYFEWLW-NH2 (propio). El protocolo de ensayo básico es el siguiente: En primer lugar, 250 nl de compuestos diluidos en DMSO se dispensaron a los pocillos de una placa seca Black de 384 pocillos (Greiner n.º 781076) usando un dispensador acústico Labcyte Echo 555. Las posteriores adiciones de reactivo emplearon un Agilent Bravo. A continuación, 18 µl de la enzima 1.11X y del sustrato 1.11X en tampón de ensayo 1X (tampón quinasa Invitrogen n.º PV3189, DTT 2 mM, BSA al 0,05%) se añadieron a los pocillos y se agitaron y posteriormente se preincubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente para permitir que la unión de los compuestos llegara al equilibrio. Después del equilibrado, 2 µl de 10X ATP en tampón de ensayo 1X se añadieron para iniciar la reacción de la quinasa, y las placas se agitaron y después se incubaron a temperatura ambiente durante 120 minutos. Al final de la incubación, 20 µl de tampón de detención 2X (estreptavidina-Dylight 650 (Thermo n.º 84547B/100 ml), anticuerpo pY20 marcado con Eu (Perkin Elmer #AD0067), EDTA, HEPES, y Triton) se añadieron para inactivar rápidamente la reacción. Las placas se agitaron y se centrifugaron y posteriormente se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se leyeron en un Perkin Elmer Envision ($\lambda_{ex} = 337$ nm, $\lambda_{em} = 665$ y 615 nm, tiempo de retardo TRF = 20 µs). señal HTRF = 10.000 * lectura a 665 nm / lectura a 615 nm. Despues de normalización respecto de los controles no tratados, se calculó el porcentaje de inhibición de la señal HTRF para cada concentración de compuesto. La representación gráfica de la inhibición porcentual frente al log de la concentración del compuesto se ajustó a una ecuación de respuesta a la dosis de 4 parámetros para calcular los valores de IC_{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

30 Las concentraciones de compuesto sometidas a ensayo fueron 1496, 499, 175, 49,9, 18,7, 6,2, 2,1, 0,75, 0,24, 0,075, y 0,0125 nM, con una cantidad residual de DMSO de 1,25%.

DATOS BIOLÓGICOS

Los ejemplos de la presente invención se evaluaron en ensayos de unión a JAK1 y JAK2 *in vitro*. La siguiente tabla tabula los datos biológicos divulgados para la presente invención, en forma de valores CI_{50} de JAK1 y CI_{50} de JAK2.

5

Ejemplo	CI_{50} de JAK1	CI_{50} de JAK2
1-1	96	696
1-2	8	101
1-3	24	138
1-4	0,5	11
1-5	5	82
2-1	3	36
2-2	6	70
2-3	9	47
2-4	423	>1500
2-5	700	>1500
2-6	370	1000
2-7	170	320
2-8	174	635
2-9	16	202
2-10	13	100
2-11	5	49
2-12	15	79
2-13	27	185
2-14	2	18
2-15	0,6	9
3-1	6	109
3-2	2	49
4	5	46
5	2	13
6-1	410	>1500
6-2	305	>1500
6-3	250	>1500
6-4	4	55
6-5	410	>1500
6-6	11	170
7-1	17	464
7-2	14	101
8	2	22
9	12	247
10	11	357

ES 2 640 911 T3

11-1	54	176
11-2	11	50
11-3	2	49
11-4	0,8	20
11-5	0,8	22
11-6	7	38
11-7	5	19
11-8	158	>1500
11-9	21	434
11-10	110	1300
12-1	7	50
12-2	257	>1500
13-1	0,34	5
13-2	0,62	9
14	0,32	3
15	3	46
16	2	17
17-1	2	21
17-2	23	436
17-3	19	123
17-4	0,58	7
17-5	1	9
17-6	4	25
17-7	4	31
17-8	2	10
17-9	0,5	5
17-10	0,35	4
17-11	2	8
17-12	0,49	5
17-13	10	36
17-14	83	226
17-15	20	76
17-16	11	36
17-17	1	5
17-18	3	22
17-19	3	18
17-20	0,17	0,79
17-21	1	4
17-22	3	60

ES 2 640 911 T3

17-23	11	55
17-24	33	75
17-25	0,53	3
17-26	1	11
17-27	0,30	2
17-28	3	30
17-29	0,36	3
17-30	0,10	1
17-31	0,60	10
17-32	2	11
17-33	2	4
17-34	2	11
17-35	3	15
17-36	0,19	2
17-37	0,67	3
17-38	1	4
17-39	1	3
17-40	0,24	5
17-41	2	16
17-42	18	178
17-43	0,12	7
17-44	3	18
17-45	3	10
17-46	0,35	3
17-47	7	39
17-48	2	14
17-49	17	93
17-50	0,20	2
17-51	7	42
17-52	2	26
17-52	1	72
17-53	3	28
17-54	18	119
17-55	41	255
17-56	4	37
17-57	0,20	0,66
17-58	6	42
17-59	2	13
17-60	6	23

ES 2 640 911 T3

17-61	4	21
17-62	0,28	2
17-63	0,45	11
17-64	2	14
17-65	0,16	2
17-66	0,33	1
17-67	3	9
17-68	0,40	1
17-69	30	67
17-70	3	13
17-71	60	285
17-72	12	89
17-73	16	37
17-74	12	49
17-75	6	22
17-76	0,55	7
17-77	4	18
17-78	6	17
17-79	7	40
17-80	12	26
17-81	0,35	2
17-82	0,50	1
17-83	0,20	0,90
17-84	0,30	1
17-85	0,90	4
17-86	0,25	0,95
17-87	0,50	2
17-88	1	9
17-89	0,50	1
17-90	1	4
17-91	0,50	2
17-92	0,90	3
17-93	0,30	1
17-94	5	33
17-95	6	31
17-96	2	7
17-97	9	24
17-98	0,25	1
17-99	0,40	1

ES 2 640 911 T3

17-100	4	34
17-101	2	9
17-102	6	39
17-103	0,70	5
17-104	2	25
17-105	2	19
17-106	1	10
17-107	0,95	11
17-108	8	120
17-109	50	260
18	10	22
19-1	3	8
19-2	4	11
20	0,40	6
21-1	6	73
21-2	2	15
21-3	2	16
22-1	4	28
22-2	4	30
23-1	5	60
23-2	67	212
24	6	61
25-1	8	84
25-2	2	17
25-3	1	26
25-4	0,55	3
25-5	1	10
25-6	3	20
25-8	0,60	4
25-9	1	6
25-10	4	17
25-11	0,45	2
25-12	3	20
25-13	0,25	3
25-14	6	25
25-15	0,30	3
25-16	3	10
25-17	0,35	2
25-20	1	4

ES 2 640 911 T3

25-21	1	11
25-22	3	49
25-23	2	28
25-24	1	8
25-25	15	210
25-26	0,60	8
25-27	0,55	11
25-28	0,10	3
25-29	2	26
26-1	2	9
26-2	6	76
26-3	69	150
26-4	21	74
26-5	2	14
26-6	1	32
26-7	0,90	9
26-8	1	19
26-9	4	33
26-10	21	102
26-11	350	>1500
27-1	0,20	5
27-2	0,5	12
27-3	0,80	25
27-4	1	56
27-5	0,20	11
27-6	0,08	5
27-7	0,40	9
27-8	0,30	9
27-9	3	51
27-10	0,70	7
27-11	0,55	6
27-12	0,30	10
27-13	0,30	6
27-14	0,25	11
27-15	0,35	11
27-16	1	35
28-1	0,40	23
28-2	4	67
28-3	5	87

ES 2 640 911 T3

28-4	0,75	39
28-5	1	18
28-6	0,55	16
28-7	0,40	49
28-8	5	200
28-9	2	84
28-10	3	64
28-11	6	75
28-12	380	>1500
28-13	11	175
28-14	7	100
28-15	0,90	22
28-16	1	21
28-17	2	121
28-18	30	400
28-19	31	675
28-20	5	355
28-21	3	335
28-22	8	145
28-23	0,45	23
28-24	0,60	240
28-25	8	155
28-26	0,40	35
28-27	50	800
28-28	3	77
28-30	15	575
28-31	105	1100
28-32	5	144
28-33	8	180
28-34	0,60	20
28-35	1	48
28-36	2	84
28-37	2	120
28-38	7	173
28-39	2	35
28-40	0,70	16
28-41	2	58
28-42	2	36
28-43	2	26

ES 2 640 911 T3

28-44	0,06	11
28-45	0,20	24
28-47	0,30	11
28-48	8	215
28-49	0,15	5
28-50	2	47
28-51	0/20	37
28-52	0,40	23
28-53	0,40	8
28-54	5	92
28-55	4	200
28-57	0,15	8
28-58	0,70	23
28-60	0,20	9
28-61	0,06	4
28-62	0,15	12
28-63	4	41
28-65	0,30	12
28-66	0,45	16
28-68	0,06	1
28-69	0,60	16
28-70	2	40
28-71	2	97
28-72	0,45	98
28-75	0,25	80
28-76	0,04	2
28-77	0,70	4
28-78	0,20	7
28-79	0,30	3
28-80	0,30	130
28-81	0,20	24
28-83	0,40	18
28-84	0,30	9
28-85	0,65	17
28-86	0,75	18
28-87	0,55	13
28-88	0,10	7
28-89	0,30	6
28-90	4	35

ES 2 640 911 T3

28-91	1	65
28-92	0,10	27
28-93	0,06	5
28-94	2	44
28-95	1	32
28-96	2	85
28-97	0,30	9
28-98	4	216
28-99	3	32
28-100	0,70	41
28-101	4	69
28-102	1	27
28-103	6	147
28-104	0,40	13
28-105	3	30
28-106	9	53
28-107	2	31
28-108	2	31
28-109	2	110
28-110	2	37
28-111	1	16
28-112	0,45	6
28-113	1	13
28-114	3	29
28-115	3	33
28-116	1	9
28-117	0,55	23
28-118	0,50	17
28-119	1	85
28-120	0,95	20
28-121	1	61
28-122	0,90	6
28-123	2	56
28-124	1	23
28-125	2	72
28-126	0,50	5
28-127	12	254
28-128	3	110
28-129	20	620

ES 2 640 911 T3

28-130	0,25	5
28-131	0,90	51
28-133	0,50	36
28-134	1	50
28-135	0,65	32
28-136	1	61
28-137	0,90	22
28-138	0,90	40
28-139	5	113
28-141	1	44
28-142	2	141
28-143	1	122
28-144	1	21
28-145	0,25	15
28-146	1	4
28-147	0,45	5
28-148	0,35	4
28-149	0,60	17
28-150	0,30	2
28-151	0,13	1
28-152	0,40	10
28-153	0,40	7
28-154	1	13
28-155	0,22	3
28-156	1	14
28-157	1	28
28-158	1	17
28-159	2	18
28-160	0,20	1
28-164	4	225
28-165	0,45	4
28-166	2	55
28-167	3	82
28-168	0,15	4
28-169	0,29	5
28-170	11	180
28-171	2	31
28-172	0,20	8
28-173	0,15	24

ES 2 640 911 T3

28-174	0,15	8
28-175	0,35	19
28-176	0,20	11
28-177	1	43
28-178	0,15	2
28-179	7	170
28-180	0,60	39
28-181	1	16
28-182	0,15	12
28-183	0,80	61
28-184	0,20	23
28-185	0,80	83
28-186	0,15	9
28-187	0,20	25
28-188	0,30	14
28-189	0,35	21
28-190	2	270
28-191	0,90	104
28-192	2	67
28-193	165	1000
28-194	4	152
28-195	177	375
28-196	1	34
28-197	7	430
28-198	0,15	3
28-199	0,30	9
28-200	1	23
28-201	2	62
28-202	0,75	39
28-203	2	285
28-204	0,20	26
28-205	0,90	21
28-206	12	195
28-207	1	22
28-208	0,15	17
28-209	3	208
28-210	1	41
28-211	4	71
28-212	0,60	36

ES 2 640 911 T3

28-213	1	12
28-214	1	38
28-215	0,80	28
28-216	2	24
28-217	2	47
28-218	4	102
28-219	1	11
28-220	2	30
28-221	2	42
28-222	0,80	43
28-223	2	14
28-224	3	34
28-225	12	51
28-226	5	36
28-227	27	186
28-228	2	48
28-229	1	38
28-230	4	24
28-231	16	170
28-232	0,65	7
28-233	1	6
28-234	2	63
28-235	0,85	25
28-236	0,90	23
28-237	1	33
28-238	2	38
28-239	2	20
28-240	2	27
28-241	2	28
29	1	35
30-1	9	106
30-2	4	135
30-4	1	265
30-5	21	665
30-6	125	1500
30-7	6	420
30-8	6	240
30-9	16	910
30-10	10	610

ES 2 640 911 T3

30-12	40	1200
30-13	11	500
30-14	51	1050
30-15	260	>1500
30-16	2	242
30-17	0,85	17
30-18	2	136
31-1	0,30	33
31-2	1	35
31-3	1	28
31-4	1	34
31-5	0,85	28
32-1	13	59
32-2	1	4
32-3	0,70	3
32-4	0,35	2
32-5	3	25
32-6	2	5
32-7	5	28
32-8	0,75	4
32-9	1	4
32-10	1	9
32-11	1	4
32-12	1	10
32-13	3	17
32-14	15	73
32-15	0,25	1
32-16	0,85	6
32-17	2	11
33-1	0,50	5
33-2	0,25	6
33-3	2	12
33-4	5	90
33-5	0,25	2
33-6	0,50	3
33-7	11	75
33-8	8	33
33-9	21	65

ES 2 640 911 T3

33-10	0,30	2
33-11	0,45	3
33-12	0,45	2
33-13	0,20	0,95
33-14	4	14
33-15	0,50	2
33-16	0,70	3
33-18	3	10
33-19	1	4
33-20	2	20
33-21	1	6
33-22	2	17
34-1	7	107
34-2	5	164
34-3	0,95	13
34-4	2	19
34-5	7	88
34-6	1	12
34-7	0,85	9
34-8	6	94
34-9	3	51
35-1	6	45
35-2	9	290
35-3	9	59
35-4	16	133
35-5	13	169
35-6	62	>500
35-7	33	243
35-8	3	19
35-9	30	315
35-10	3	38
35-11	10	78
35-12	20	103
35-13	5	38
35-14	9	>500
35-15	3	28
35-16	9	58
35-17	66	480
35-18	13	136

ES 2 640 911 T3

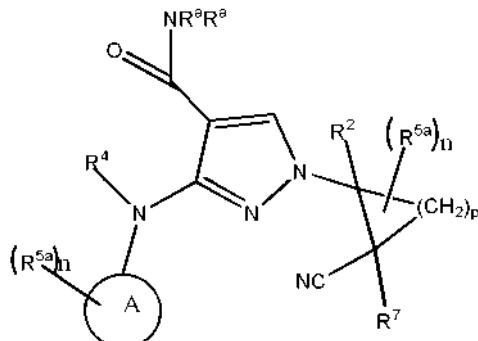
35-19	5	23
35-20	21	172
35-21	25	500
35-22	7	218
35-23	37	295
35-24	180	>500
35-25	21	306
35-26	2	49
35-27	5	35
35-28	3	115
35-29	38	>500
35-30	10	180
35-31	9	59
35-32	5	60
35-33	9	200
35-34	3	23
35-35	47	425
35-36	10	111
35-37	43	>500
36-1	0,65	4
36-2	3	20
37	0,80	13
38-1	2	14
38-2	0,90	12
38-3	0,90	8
38-4	0,50	5
38-5	12	46
38-6	1	6
39	0,45	2
40	0,35	2
41	20	184
42-1	0,25	3
42-2	3	27
42-3	32	85
42-4	2	7
43-1	16	119
43-2	1	9
43-3	16	150
43-4	2	15

ES 2 640 911 T3

43-5	3	28
43-6	0,30	2
43-7	2	18
43-8	0,15	1
43-9	2	31
43-10	0,20	3
44-1	2	43
44-2	30	990
44-3	5	72
44-4	30	1000
44-5	3	46
44-6	11	200
44-7	1	29
45-1	44	235
45-2	0,85	4
45-3	147	308
45-4	13	59
45-6	2	32
45-7	0,25	4

REIVINDICACIONES

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



5

cada uno de $\mathbf{R}^{\mathbf{a}}$ y $\mathbf{R}^{\mathbf{4}}$ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

A se selecciona entre arilo, y heteroarilo;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

10 p es 2, 3, o 4;

cada uno de $\mathbf{R}^{\mathbf{2}}$ y $\mathbf{R}^{\mathbf{7}}$ se selecciona independientemente entre

hidrógeno,
halógeno,

15 alquilo C₁₋₁₀,

alquenilo C₂₋₁₀,

heteroalquilo C₁₋₁₀,

arilalquil C₀₋₁₀ alquilo C₀₋₁₀,

20 cicloalquil C₃₋₈ alquilo C₀₋₁₀,

heteroarilalquilo C₀₋₁₀,

heterocicloalquil (C₃₋₈) alquilo C₀₋₁₀,

y en donde cada uno de $\mathbf{R}^{\mathbf{2}}$ y $\mathbf{R}^{\mathbf{7}}$ está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes $\mathbf{R}^{5\mathbf{a}}$;

$\mathbf{R}^{5\mathbf{a}}$ se selecciona de:

25

halógeno,

alquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

heteroalquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

30

alquenil C₂₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

aryl C₀₋₁₀ alquil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

aryl C₂₋₁₀ alquenil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

aryl C₂₋₁₀ alquinil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

heteroarilalquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

35

heterocicloalquil (C₃₋₈)alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

alquil C₁₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,

heteroalquil C₁₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,

alquenil C₂₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,

heteroalquil C₁₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,

40

aryl C₀₋₁₀ alquil (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,

cicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,

heteroarilalquil C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxialquilo C₀₋₁₀,

heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,

(alquil (C₀₋₁₀))₁₋₂aminocarboniloxi,

45

heteroalquil (C₀₋₁₀)aminocarboniloxi,

arylalquil (C₀₋₁₀) aminocarboniloxi,

cicloalquil (C₃₋₈) alquil (C₀₋₁₀) aminocarboniloxi,

heteroarilalquil (C₀₋₁₀)aminocarboniloxi,

50

heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil (C₀₋₁₀)aminocarboniloxi,

alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquenilo C₂₋₁₀,

alquil C₁₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,

heteroalquil (C₀₋₁₀)amin(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,

cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,

arylalquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,

heteroarilalquil C₀₋₁₀ amino((oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 alquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 5 heteroalquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 10 -CO₂(alquilo C₀₋₁₀),
 -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H,
 Oxo (=O),
 formilo,
 sulfonilo,
 15 alquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 heteroalquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 cicloalquilsulfonilo (C₃₋₈),
 cicloheteroalquilsulfonilo (C₃₋₈),
 heteroarilsulfonilo,
 20 arilsulfonilo,
 aminosulfonilo,
 -SO₂N(alquilo C₀₋₆)₁₋₂,
 -SO₂alquilo C₁₋₆,
 -SO₂CF₃,
 25 -SO₂CF₂H,
 -Si(CH₃)₃
 alquilsulfinilo C₁₋₁₀,
 amino,
 (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂ amino,
 acil C₁₋₄aminoalquilo C₀₋₁₀,
 30 hidroxilo,
 (alquilo C₁₋₁₀)OH,
 alquil C₀₋₁₀ alcoxilo,
 iminoalquilo C₀₋₁₀,
 (alquilo C₀₋₁₀)imino,
 35 ciano,
 alquil C₁₋₆ciano, y haloalquilo C₁₋₆;

en donde dos R^{5a} y el átomo al que están unidos pueden formar opcionalmente un sistema de anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros;
 40 en donde cada R^{5a} está opcionalmente sustituido con 1,2, 3 o 4 sustituyentes R⁶ y R⁶ se selecciona independientemente entre:

halógeno,
 45 alquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 alquenil C₂₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 aril C₀₋₁₀ alquil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 50 aril C₂₋₁₀ alquenil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 aril C₂₋₁₀ alquinil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₈)alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 55 alquil C₁₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,
 alquenil C₂₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil C₁₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,
 aril C₀₋₁₀ alquil (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,
 60 cicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxialquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀,
 (alquil (C₀₋₁₀))₁₋₂aminocarboniloxi,
 arilalquil (C₀₋₁₀) aminocarboniloxi,
 cicloalquil (C₃₋₈) alquil (C₀₋₁₀) aminocarboniloxi,
 heteroarilalquil (C₀₋₁₀) aminocarboniloxi,
 65 heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil (C₀₋₁₀) aminocarboniloxi,
 alquil C₁₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,

5 arilalquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquilo C₀₋₁₀ alquil (oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₈)alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 alquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 10 cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquilo C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 -CO₂(alquilo C₀₋₁₀),
 -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H,
 15 Oxo (=O),
 sulfonylo,
 alquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 heteroalquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 20 cicloalquilsulfonilo (C₃₋₈),
 cicloheteroalquilsulfonilo (C₃₋₈),
 heteroarilsulfonilo,
 arilsulfonilo,
 aminosulfonilo,
 25 -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₁₋₂,
 -SO₂alquilo C₁₋₆,
 -SO₂CF₃,
 -SO₂CF₂H,
 alquilsulfinilo C₁₋₁₀,
 30 -OSi(alquil C₁₋₁₀)₃'
 amino,
 (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂ amino,
 -(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁N(alquil C₁₋₁₀)₁₋₂,
 acil C₁₋₄aminoalquilo C₀₋₁₀,
 35 iminoalquilo C₀₋₁₀,
 (alquilo C₀₋₁₀)imino,
 hidroxi,
 (alquilo C₁₋₁₀)OH,
 alcoxi C₁₋₁₀,
 ciano, y
 haloalquilo C₁₋₆;

en la que dos R⁶ y los átomos a los que están unidos pueden formar opcionalmente un sistema de anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros; y

40 R⁶ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, hidroxi, (alquilo C₁₋₆), (alcoxi C₁₋₆), (alquilo C₁₋₁₀)OH, halógeno, CO₂H, -alquil(C₀₋₆)CN, -O(C=O)alquilo C_{1-C₆}, NO₂, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometilo, trifluoroetilo, -N-C(O)O alquilo (C₀₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₁₀, heteroalquilsulfonilo C₁₋₁₀, oxo (O=), cicloalquilsulfonilo (C₃₋₈), cicloheteroalquilsulfonilo (C₃₋₈), heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₁₋₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -alquil C₁₋₁₀ sulfinilo, -OSi(alquilo C₁₋₁₀)₃, -O₀₋₁haloalquilo(C₁₋₁₀), amino(alquilo C₁₋₆)₀₋₂ y NH₂; con la condición de que el compuesto de fórmula I sea diferente a: 1-[(1R,2S,6S y 1S,2R,6R)-2-ciano-6-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida; 1-[(1S,2R y 1R,2S)-2-cianociclohexil]-3-[{2-(trifluorometil)piridin-4-il}amino]-1H-pirazol-4-carboxamida; y
 45 3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-1-[(1S,2R y 1R,2S)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida.

50 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, en dondeel compuesto se selecciona entre:

55 1-[2-cianociclopentil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-cianociclopentil}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclopentil]-3-[{4-(metilsulfonil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-cianociclopentil}-3-[{4-(metilsulfonil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-((2-cianociclohexil)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 60 1-(8-ciano-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 metil-3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-cianociclohexanocarboxilato;
 1-[2-ciano-6-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-3-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-5-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 65 1-[2-cianociclohexil]-3-[{4-(metilsulfonil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 ácido [4-({4-Carbamoil-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il}amino)fenil]acético;

ácido [4-(4-carbamoil-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il)amino]fenil]acético;
 1-[2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[4-fluorofenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[4-fluorofenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-5-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[4-fluorofenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-5-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[4-fluorofenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-5-(metilamino)ciclohexil]-3-[4-fluorofenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[5-(bencilamino)-2-cianociclohexil]-3-[4-fluorofenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 4-[4-carbamoil-3-[4-fluorofenil]amino]-1H-pirazol-1-il]-3-cianociclohexanocarboxilato de *terc*-butilo;
 metil-4-[4-carbamoil-3-[4-fluorofenil]amino]-1H-pirazol-1-il]-3-cianociclohexanocarboxilato;
 1-2-Ciano-4-(hidroximetil)ciclohexil]-3-[4-fluorofenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-((4-(Aminometil)-2-cianociclohexil)-3-[4-fluorofenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-((2-Ciano-4-formilciclohexil)-3-[4-fluorofenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-Ciano-5,5-dimetilciclohexil}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 [3-{4-carbamoil-3-[4-fluorofenil]amino}-1H-pirazol-1-il]-4-cianociclohexil]carbamato de *terc*-butilo;
 1-(2-ciano-5-metilciclohexil)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-(5-cianospiro[2.5]odan-6-il)-3-[2-fluoropiridin-4-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 {[3-{4-carbamoil-3-[4-fluorofenil]amino}-1H-pirazol-1-il]-4-cianociclohexil]metil}carbamato de *terc*-butilo;
 {[3-{4-carbamoil-3-[4-fluorofenil]amino}-1H-pirazol-1-il]-4-cianociclohexil]metil}carbamato de *terc*-butilo;
 3-(4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-cianociclohexanocarboxilato de *terc*-butilo;
 1-[2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[4-[(difluorometil)sulfonil]fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[2-fluoropiridin-4-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[(2-cianociclohexil)-3-[2-fluoropiridin-4-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 4-[4-carbamoil-3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino]-1H-pirazol-1-il]-3-cianociclohexanocarboxilato de *terc*-butilo;
 1-[2-Cianociclohexil]-3-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Cianociclohexil]-3-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[4-(metilcarbamoil)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[4-cianofenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[2-cloropiridin-4-il]amino]-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[4-[(difluorometil)sulfonil]fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[(2-cianociclohexil)-3-[4-(etilsulfonil)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[4-(metilcarbamoil)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[4-fluorofenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[4-cianofenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[3-hidroximetil]-4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[4-fluorofenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[6-fluoropiridin-3-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[6-fluoropiridin-3-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[4-formilfenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[4-bromofenil]amino]-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[4-acetilfenil]amino]-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1,1-dimetilpropil]fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1,1-dimetilpropil]fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[3-fluoro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1,1-dimetilpropil]fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[6-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]piridin-3-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[6-[2,2-difluoro-1-hidroxietil]piridin-3-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[6-[2,2-difluoro-1-hidroxietil]piridin-3-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[7-fluoroquinolin-3-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[6-cloropiridin-3-il]amino]-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 ácido 2-[4-(4-carbamoil-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il)amino]fenil]-2-metilpropanoico;
 3-[6-cloropiridin-3-il]amino]-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[6-cloropiridin-3-il]amino]-1-[(1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[6-cloropiridin-3-il]amino]-1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-(aminometil)fenil)amino]-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[6-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]piridin-3-il]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;

3-[(5-cloropiridin-3-il)amino]-1-[(2-cianociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(6-fluoroquinolin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[(2-cianociclohexil)-3-[(3,4-diclorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[(2-cianociclohexil)-3-{{6-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]piridin-3-il}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(3-cloro-5-fluorofenil)amino]-1-[(2-cianociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 ácido 2-[4-(4-carbamoi-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il)amino]fenil]-2-metilpropanoico;
 1-[2-cianociclohexil]-3-(piridazin-4-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(3,5-diclorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-(difluorometil)piridin-3-il}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[(2-cianociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil}fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-1-[(2-cianociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-(difluorometil)piridin-3-il}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(6-cloroquinolin-3-il)amino]-1-[(2-cianociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(7-cloroquinolin-3-il)amino]-1-[(2-cianociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(3-hidroxi-1,1-dbxb-2,3-dioxo-1-benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(1,1-dioxido-1-benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[(2-cianociclohexil)-3-{{4-[(difluorometil)sulfonil]-3-(hidroximetil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(fluorometil)sulfonil}fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(ciclopropilmetil)sulfamoil]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(piridin-2-ilsulfamoil)fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(2-morfolin-4-iletil)sulfamoil}fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-{{4-[(4-bencilpiperidin-1-il)sulfonil]fenil}amino)-1-[(2-cianociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5-{{4-carbamoi-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il}amino}piridina-2-carboxilato de metilo;
 N-terc-butil-5-{{4-carbamoi-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il}amino}piridina-3-carboxamida;
 5-{{4-carbamoi-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il}amino}piridina-3-carboxilato de metilo;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{5-(metilpiridin-3-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{5-cianopiridin-3-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-cianopiridin-3-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{(7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{(6-ciano-5-metilpiridin-3-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5-{{4-carbamoi-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-3-il}amino}-3-metilpiridina-2-carboxilato de metilo;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{(6-ciano-5-fluoropiridin-3-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(ciclopropilpiridin-3-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(piridin-4-ilsulfamoil)fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-{{4-(bencilsulfamoil)fenil}amino}-1-[(2-cianociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(4-[(piridin-3-il)metil]sulfamoil)fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(piridin-2-il)metil]sulfamoil}fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(piridin-4-il)metil]sulfamoil}fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(2-pirrolidin-1-iletil)sulfamoil]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(2,6-dimetilfenil)sulfamoil]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-{{4-[(4-acetilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}amino)-1-[(2-cianociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-{{4-[(4-clorobencil)sulfamoil]fenil}amino)-1-[(2-cianociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(1-metiletil)sulfamoil]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(quinolin-7-ilsulfamoil)fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)sulfamoil)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(4-(4-(4-(4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il)sulfonil)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-[(4-(2-metoxietil)sulfamoil)fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(morpholin-4-ilsulfamoil)fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{3,(4-difluorofenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-(trifluorometil)piridin-3-il}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(2-cianociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-(trifluorometil)piridin-3-il}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[(2-Ciano-5-hidroxi-2-metilciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-(2-ciano-5-fluoro-2-metilciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-2-ciano-2-metilciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Cianociclohexil]-3-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[(2-Cianociclohexil)-3-{{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-[2-cianociclohexil]-3-{{6-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Ciano-4-fluorociclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[6-cianociclohex-3-en-1-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Ciano-6-fluorociclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5 1-(2-ciano-4(R)-hidroxiciclohexil)-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{{6-(difluorometoxi)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-cianofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 10 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(3,4-diclorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-((4-[(1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletilfenil]amino)-1H-pirazol-4-
 carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{{4-(2-fluoro-1,1-dimetiletil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 15 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{{6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{{4-(1-metoxi-1-metiletil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(6-cloropiridin-3-il)amino]-1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{{4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 20 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-ciclopropilfenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{{6-(difluorometil)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{{4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-
 carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{{4-(3-metilexetan-3-il)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 25 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{{3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{{2-fluoropiridin-4-il}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 30 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{{4-(difluorometoxi)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-{{4-(metilsulfonil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 35 1-[2-Ciano-4-(ciclopropilmetoxy)ciclohexil]-3-{{2-fluoropiridin-4-il}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(ciclopropilmetoxy)ciclohexil]-3-{{4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-
 carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(ciclopropilmetoxy)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 trifluoroacetato de 1-[(4-[4-carbamoyl-3-{{4-(trifluorometil)sulfonil}fenil}amino)-1H-pirazol-1-il]-3-ciano-N,N-
 dimetilciclohexanaminio;
 1-[2-ciano-4-(metilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(etilamino)ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 40 40 1-[2-ciano-4-(metilamino)ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida,
 1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(ciclopropilamino)ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-
 carboxamida;
 45 1-[2-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil]-3-{{4-(difluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-
 carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(morpholin-4-il)ciclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{(2-ciano-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil}-3-{{4-(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-
 carboxamida;
 50 50 1-{2-ciano-4-[(2-hidroxietil)amino]ciclohexil}-3-{{4-(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-[(2-metoxietil)amino]ciclohexil}-3-{{4-(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-[(2-fluoroetil)amino]ciclohexil}-3-{{4-(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-[(2-fluoroetil)amino]ciclohexil}-3-{{4-(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(Azetidin-1-il)-2-cianociclohexil]-3-{{6-(difluorometoxi)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 55 55 1-((4-Azetidin-1-il)-2-cianociclohexil)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(terc-butil(metil)amino)-2-cianociclohexil)-3-((4-chlorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)azetidin-1-il]ciclohexil}-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-
 carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(1-ciclopropiletil)amino]ciclohexil]-3-{{6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 60 60 1-[2-ciano-4-[(2,4-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-[(ciclopropilmetoxy)amino]ciclohexil}-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-{{6-(difluorometoxi)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-[(1S)-1-ciclopropiletil]amino]ciclohexil]-3-{{6-(difluorometoxi)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-
 carboxamida;
 65 65 1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-{{6-(difluorometoxi)piridin-3-il]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-[2-ciano-4-[6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]ciclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{(3-metiloxetan-3-il)metil}amino}ciclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5 1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-il)-2-cianociclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-{{6-(trifluorometil)piridin-3-il}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{((1-hidroxiciclopropil)metil)amino}ciclohexil}-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 10 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-1-[2-ciano-4-(metilamino)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-(metilamino)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 15 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-{{1-ciclopropiletil}amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 20 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{6-(difluorometil)piridin-3-il}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-il)-2-cianociclohexil]-3-{{4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(terc-butilamino)-2-cianociclohexil]-3-{{4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 25 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-{{4-(trifluorometoxi)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{1-ciclopropiletil}amino}ciclohexil]-3-{{4-(trifluorometoxi)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 30 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 35 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-[(4-formifenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-{{1-ciclopropiletil}amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 ácido 2-[4-{{1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-4-carbamoi-1H-pirazol-3-il}amino}fenil]-2-metilpropanoico;
 ácido 2-[4-{{1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-il)-2-cianociclohexil]-4-carbamoi-1H-pirazol-3-il}amino}fenil]-2-metilpropanoico;
 40 1-[2-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)ciclohexil]-3-{{4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-acetilfenil)amino]-1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-{{4-(fluorofenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-(3-metilazetidin-1-il)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-2-cianociclohexil]-3-{{(2-fluoropiridin-4-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 45 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-{{(1S)-1-ciclopropiletil}amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-(clorofenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{(2-fluoropiridin-4-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-(difluorometoxi)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 50 50 1-[2-ciano-4-(3-fluoroazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-{{(2,2-difluoroetil)amino}ciclohexil}-3-{{(2-fluoropiridin-4-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-{{(2,2,2-trifluoroetil)amino}ciclohexil}-3-{{4-(trifluorometil)sulfonil}fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-(difluorometoxi)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-(clorofenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 55 1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{(2-fluoropiridin-4-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{(2,2,2-trifluoroetil)amino}ciclohexil}-3-{{(2-fluoropiridin-4-il)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-{{(2,2-difluoroetil)(metil)amino}ciclohexil}-3-{{4-(trifluorometil)sulfonil}fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 60 1-[2-ciano-4-{{(2,2-difluoroetil)amino}ciclohexil}-3-{{(4-cianofenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)ciclohexil}-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-{{(3-metilazetidin-1-il)ciclohexil}-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 65 1-[2-ciano-4-{{(2,2-difluoroetil)amino}ciclohexil}-3-{{4-(difluorometil)sulfonil}fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;

	1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
5	1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-il)-2-cianociclohexil]-3-{{4-(metilsulfonil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-il)-2-cianociclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-(dimetilamino)ciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
10	1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-il)-2-cianociclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-(ciclopropilamino)ciclohexil]-3-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-(3-metilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
15	1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-il)-2-cianociclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
	3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-il)-2-cianociclohexil]-3-{{4-(metilsulfonil)fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-(6-oxa-1-azaespiro[3.3]hept-1-il)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
20	1-[2-ciano-4-[(2-(metsulfonil)etyl)amino)ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-{{(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)metil}amino}ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
25	1-[2-ciano-4-[(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino]ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-{{(2-(dimetsulfamoil)etyl)amino}ciclohexil}-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-[(oxetan-3-ilamino)ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
30	1-[2-ciano-4-[(2R)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	N-{{4-[(4-carbamoi-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-1-il}-3-cianociclohexil} glicina;
35	1-[2-ciano-4-{{(diclopropilmetil)amino}ciclohexil}-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-[(2,2-difluoroetyl)amino]ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]ciclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
40	1-[4-azetidin-1-il-2-cianociclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-{{(metil(3,3,3-trifluoropropil)amino}ciclohexil}-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-{{(ciclopropilmetil)amino}ciclohexil}-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
45	1-[2-ciano-4-{{(1-metiletil)amino}ciclohexil}-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-{{(1-ciclopropiletil)amino}ciclohexil}-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-{{(diclopropilmetil)(metil)amino}ciclohexil}-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
50	1-[2-ciano-4-{{(diclopropilamino}ciclohexil}-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-{{(1R)-1-ciclopropiletil)amino}ciclohexil}-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-{{(3-metilazetidin-1-il)ciclohexil}-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-{{(dimetilamino)ciclohexil}-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
55	1-[2-ciano-4-{{(1-ciclopropiletil)amino}ciclohexil}-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-{{(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetyl)amino}ciclohexil}-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-{{(2,2-dimetilazetidin-1-il)ciclohexil}-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
60	1-[2-ciano-4-{{(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)ciclohexil}-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[2-ciano-4-{{(3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il)ciclohexil}-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	1-[4-(terc-butilamino)-2-cianociclohexil]-3-{{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	3-{{(4-clorofenil)amino}-1-[2-ciano-4-{{(1-metilciclopropil)amino}ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	3-{{(4-clorofenil)amino}-1-[2-ciano-4-{{(3-metiloxetan-3-il)amino}ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
	3-{{(4-clorofenil)amino}-1-[2-ciano-4-{{(1-ciclopropil-1-metiletil)amino}ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
65	3-{{(4-clorofenil)amino}-1-[2-ciano-4-{{(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino}ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;

3-[(4-clorofenil)amino]-1-[(2-ciano-4-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)azetidin-1-il]ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-[(1-ciclopropil-1-metiletil)amino]ciclohexil}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(terc-butilamino)-2-cianociclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5 1-{2-ciano-4-[(1-metilciclopropil)amino]ciclohexil}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 10 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(1-hidroxyciclopropil)metil]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(1-hidroximetil)ciclopropil]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 15 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(1-trifluorometil)ciclopropil]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 20 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(1-ciclopropil-1-metiletil)(metil)amino]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-[(3-metiloxetan-3-il)amino]ciclohexil}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{(2-ciano-4-[(2-metoxi-1,1-dimetiletil)amino]ciclohexil}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(metil(3-metiloxetan-3-il)amino]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 25 1-{2-ciano-4-[(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-[(2-metoxi-1,1-dimetiletil)(metil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(2-metoxietil)amino]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 30 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{(2-ciano-4-[(1S)-2-metoxi-1-metiletil]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(2-metoxietil)(metil)amino]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(2-metoxi-1-metiletil)(metil)amino]ciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 35 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(1S)-2-metoxi-1-metiletil](metil)amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 trifluoroacetato de 4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-cianociclohexanamino;
 1-{2-Ciano-4-[metil(oxetan-3-il)amino]ciclohexil}-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-[(ciclopropilmethyl)(metil)amino]ciclohexil}-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-[(3-1-hidroxi-1-metiletil)ciclobutil]metil]amino}ciclohexil]-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 40 1-{[2-ciano-4-(spiro[3.4]oct-2-ilamino)ciclohexil]-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-[ciclobutil(ciclopropilmethyl)amino]ciclohexil}-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-[(2-metilpropil)amino]ciclohexil}-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-[ciclobutil(metil)amino]ciclohexil}-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 45 1-{2-ciano-4-[(ciclopropilmethyl)(2-metilpropil)amino]ciclohexil}-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-[(ciclopropilmethyl)(oxetan-3-il)amino]ciclohexil}-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{(2-ciano-4-[(2,6-difluorobencil)amino]ciclohexil}-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{[2-ciano-4-(ciclobutilamino)ciclohexil]-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 45 1-{4-[bis(ciclopropilmethyl)amino]-2-cianociclohexil}-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-[(ciclobutilmethyl)amino]ciclohexil}-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)ciclohexil}-3-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(4-carbamoil-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1H-pirazol-1-il)-3-cianociclohexil)-1-metilazetidin-1-io;
 50 50 1-{4-[4-carbamoil-3-[(4-clorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il]-3-cianociclohexil}-1-metilazetidinio;
 1-{4-[4-carbamoil-3-[(4-clorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il]-3-cianociclohexil}-1-etylazetidinio;
 1-{4-[4-carbamoil-3-[(4-clorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il]-3-cianociclohexil}-1,3,3-trimetilazetidinio;
 1-{4-[4-carbamoil-3-[(4-clorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il]-3-cianociclohexil}-1-(ciclopropilmethyl)azetidinio;
 3-[(4-Cloro-3-fluorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-ciclopropil-4-hidroxyciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 55 1-{2-ciano-4-hidroxi-4-metilciclohexil}-3-{[4-(3,3,3-trifluoro-hidroxi-1,1-dimetilpropil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-hidroxi-4-metilciclohexil}-3-{[4-(3,3,3-trifluoro-hidroxi-1,1-dimetilpropil)fenil]amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{(4-clorofenil)amino}-1-{2-ciano-4-etenil-4-hidroxyciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 60 60 3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-hidroxi-4-metilciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-{2-ciano-4-hidroxi-4-metilciclohexil}-3-{(4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-hidroxi-4-metilciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-ciclopropil-4-hidroxyciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-(2-Ciano-4-hidroxyciclohexil)-3-{(4-(trifluorometoxi)fenil)amino}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 65 65 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-hidroxyciclohexil}-1H-pirazol-4-carboxamida;

- 3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-hidroxiclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiclohexil]-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiclohexil]-3-[(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiclohexil]-3-[(4-cianofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 5 1-[2-ciano-4-hidroxiclohexil]-3-[(6-(difluorometil)piridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiclohexil]-3-[(6-(trifluorometil)piridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiclohexil]-3-[(4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiclohexil]-3-[(4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 10 1-[(2-ciano-4-hidroxiclohexil)-3-[(4-(3,3,3-trifluoro-hidroxi-1,1-dimetilpropil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiclohexil]-3-[(4-ciclopropilfenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiclohexil]-3-[(4-(3-metiloxetan-3-il)fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiclohexil]-3-[(3,4-diclorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 15 1-[2-ciano-4-hidroxiclohexil]-3-[(4-(2-fluoro-1,1-dimetiletil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiclohexil]-3-[(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 fenilcarbamato de 4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianociclohexilo;
 ciclohexilcarbamato de 4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianociclohexilo;
 fenilcarbamato de 4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianociclohexilo;
 20 propan-2-ilcarbamato de 4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianociclohexilo;
 metilcarbamato de 4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianociclohexilo;
 etilcarbamato de 4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-cianociclohexilo;
 3-((4-clorofenil)amino)-1-(2-ciano-4-(3,3-dimetilazetidina-1-carbonil)ciclohexil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-((4-clorofenil)amino)-1-[2-ciano-4-[(3-(1-hidroxi-1-metiletil)azetidin-1-il)carbonil]ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 25 1-[4-(2-azaespiro[3.3]hept-2-ilcarbonil)-2-cianociclohexil]-3-[(4-clorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(diciclopropilmetil)carbamoil]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-(oxetan-3-ilcarbamoil)ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 30 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(3-(metsulfonil)azetidin-1-il)carbonil]ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-(ciclobutilcarbamoil)ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 35 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(3,3-difluorociclobutil)carbamoil]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-(ciclopropilcarbamoil)ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)carbonil]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(3,3-diftuoropirrolidin-1-il)carbonil]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-[(3-metiloxetan-3-il)metil]carbamoil]ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 40 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(terc-butilcarbamoil)-2-cianociclohexil]-3-[(4-clorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-[2-ciano-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilcarbonil)ciclohexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-(4-Clorofenilamino)-1-(2-ciano-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Ciano-4-(fluorometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Ciano-4-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 45 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 3-[(4-clorofenil)amino]-1-{2-ciano-4-[metil(metilsulfonil)amino]ciclohexil}-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Cianociclohexil]-3-[(4-[(metoxiimino)metil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Cianociclohexil]-3-[(4-(N-metoxietanimidoil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 acetato de 4-(4-Carbamoil-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-5-ciano-2-hidroxiciclohexilo;
 50 1-[2-Cianociclohexil]-3-[(4-(metilsulfonil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-Cianociclohexil]-3-[(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-(4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 55 1-[2-cianociclohexil]-3-[(4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-ciano-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 [3-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-cianociclohexil]carbamato de *terc*-butilo;
 1-[8-Ciano-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida; y
 1-[2-cianociclohexil]-3-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida.
- 60 3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en terapia.
5. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo,

para su uso en el tratamiento de una afección en un mamífero que se puede mejorar por la inhibición selectiva de una quinasa Janus JAK1 con respecto a JAK2, donde dicha afección se selecciona entre, artritis, asma y enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades o trastornos autoinmunitarios y cáncer.

- 5 6. La composición para el uso de la reivindicación 5, en donde dicha afección es artritis.
- 7. La composición para el uso de la reivindicación 6, en donde dicha afección se selecciona entre artritis reumatoide, artritis juvenil, y artritis psoriásica.
- 10 8. La composición para el uso de la reivindicación 5, en donde dicha afección son asma o enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.
- 9. La composición para el uso de la reivindicación 8, en donde dicha afección se selecciona entre: asma crónica, asma tardía, hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma debida al polvo, obstrucción recurrente de las vías respiratorias, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y enfisema.
- 15 10. La composición para el uso de la reivindicación 5, en donde dicha afección es trastornos o enfermedades autoinmunitarias.

20