(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 660 914**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	***A61K 31/4433***	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	***A61K 31/4436***	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	***A61K 31/4439***	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	***A61K 31/4545***	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	***A61K 31/496***	(2006.01)
C07D 471/08	(2006.01)		
C07D 487/06	(2006.01)		
C07D 487/10	(2006.01)		
C07D 491/10	(2006.01)		
A61K 31/443	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2014** **PCT/US2014/031918**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014** **WO14160810**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2014** **E 14726246 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017** **EP 2978752**

(54) Título: **Derivados de 6-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotinamida y su uso como inhibidores de PHD**

(30) Prioridad:

29.03.2013 US 201361806806 P
16.12.2013 US 201361916715 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2018

(73) Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

(72) Inventor/es:

BROWN, JASON, W.;
DAVIS, MELINDA;
IVETAC, ANTHONY;
JONES, BENJAMIN;
KIRYANOV, ANDRE, A.;
KUEHLER, JON;
LANIER, MARION;
MIURA, JOANNE;
MURPHY, SEAN y
WANG, XIAOLUN

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 660 914 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

Derivados de 6-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotinamida y su uso como inhibidores de PHD

Campo de la invención

La presente invención se refiere a química médica, farmacología y medicina.

Antecedentes de la invención

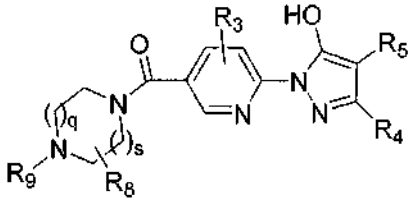
La presente invención se refiere a novedosos compuestos, métodos y composiciones capaces de disminuir la actividad de la enzima HIF prolil hidroxilasa (PHD), aumentando así la estabilidad y/o la actividad y/o los niveles del factor inducible por hipoxia (HIF).

El HIF media cambios en la expresión génica en respuesta a cambios en la concentración de oxígeno celular. El HIF es un heterodímero que tiene una subunidad regulada por oxígeno (HIF-α) y una subunidad expresada constitutivamente (HIF-β). En células con oxígeno adecuado, el HIF-α se hidroxila en residuos de prolina conservados mediante propil-hidroxilasas (PHD), lo que da como resultado su rápida degradación. Las prolil hidroxilasas, PHD, existen de varias isoformas y funcionan como sensores de oxígeno y en la regulación del metabolismo celular en respuesta al contenido de oxígeno en las células. Debido al papel central de las PHD en la detección de oxígeno, los inhibidores de PHD son útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares, tal como eventos isquémicos, trastornos hematológicos, tal como anemia, trastornos pulmonares, trastornos cerebrales y trastornos renales. Existe la necesidad de tratamiento de dichas afecciones y otras descritas en el presente documento con compuestos que sean inhibidores de PHD. La presente invención proporciona inhibidores de PHD.

Se describen ciertos inhibidores de la calpaína en el documento WO2008/080969, los inhibidores de la lipoxigenasa se describen en el documento US4698344, y la actividad microbicida se describe en el documento US4663327, los inhibidores de MtSK se describen en el documento WO2007/020426, y los inhibidores de PHD se describen en los documentos US2010/035906 y US2010/0093803.

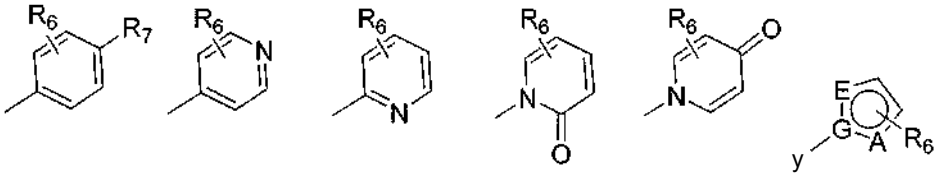
Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula 3



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

q es 0, 1 o 2;
s es 0, 1 o 2;
R_3, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-8}, ciano, halo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y alcoxi C_{1-4};
R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, metilo, etilo, metoxi, y trifluorometilo;
R_5 se selecciona del grupo que consiste en



G es carbono;
A se selecciona del grupo que consiste en N, O, S, CR_6 y NR_6;
E se selecciona del grupo que consiste en N, O, S, y CR_6;
con la condición de que solamente uno de A y E pueda ser O o S;
o G es N y A y E son CR_6;
o G y A son N y E es CR_6;
o G, A, y E son N;

R_6, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, cicloalquilo C_{3-8}, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4}, y trifluorometilo;
R_7 se selecciona del grupo que consiste en ciano y cianometilo;
R_8, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, y trifluorometilo; y
R_9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 flúor, y cicloalquilo C_{3-8}.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas, que comprenden: un compuesto de la fórmula anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención son inhibidores de PHD. Son útiles para el tratamiento de afecciones asociadas a HIF, incluyendo trastornos cardiovasculares. Por lo tanto, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso como un medicamento.

También se describen en el presente documento procesos para fabricar inhibidores de PHD e intermedios de los mismos.

Descripción detallada de la invención

El término "alquilo C_{1-3}" se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada de uno a tres átomos de carbono.

El término "alquilo C_{1-4}" se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido" se refiere a un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, tioalcoxi C_{1-4}, amida C_{1-9}, amido C_{1-7}, amino, alquilamino C_{1-8}, oxicarbonilo C_{1-5}, carboniloxi C_{1-5}, sulfonilo C_{1-8}, ciano, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalcoxi C_{3-8}, halo, hidroxi, nitro, oxo, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, y arilo C_{5-10} opcionalmente sustituido.

Más particularmente "alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido" se refiere a un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, amida C_{1-9}, amino, alquilamino C_{1-8}, oxicarbonilo C_{1-5}, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, halo, hidroxi, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo por alquilo C_{1-4}, heteroarilo C_{1-10}, y fenilo opcionalmente sustituido.

Incluso particularmente "alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido" se refiere a un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, halo, hidroxi, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo por alquilo C_{1-4}, y fenilo opcionalmente sustituido.

El término "alquilo C_{1-6}" se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono.

El término "alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" se refiere a un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, alquilamino C_{1-8}, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, tioalcoxi C_{1-4}, amida C_{1-9}, amido C_{1-7}, oxicarbonilo C_{1-5}, carboniloxi C_{1-5}, sulfonilo C_{1-8}, ciano, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, halo, hidroxi, oxo, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, y arilo C_{5-10} opcionalmente sustituido.

Más particularmente "alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" se refiere a un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, amida C_{1-9}, amino, alquilamino C_{1-8}, oxicarbonilo C_{1-5}, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, halo, hidroxi, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo por alquilo C_{1-4}, heteroarilo C_{1-10}, y fenilo opcionalmente sustituido.

Incluso particularmente "alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" se refiere a un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, halo, hidroxi, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo por alquilo C_{1-4}, y fenilo opcionalmente sustituido.

El término "sulfonilo C_{1-8}" se refiere a un sulfonilo unido a un grupo alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, o un fenilo opcionalmente sustituido.

El término "alcoxi C_{1-2}" se refiere a un alquilo C_{1-2}, que es metilo y etilo, unido a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxi C_{1-4}" se refiere a un alquilo C_{1-4} unido a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido" se refiere a un alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, amida C_{1-9}, oxicarbonilo C_{1-5}, ciano, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, halo, hidroxi, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, y arilo C_{5-10} opcionalmente sustituido. Aunque se entiende que cuando el sustituyente opcional es alcoxi C_{1-4} o hidroxi entonces el sustituyente generalmente no es alfa respecto del punto de unión alcoxi, el término "alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido" incluye restos estables y específicamente incluye trifluorometoxi, difluorometoxi, y fluorometoxi.

Más particularmente "alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido" se refiere a un alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, halo, hidroxi, y fenilo opcionalmente sustituido. Incluso más particularmente "alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido" se refiere a trifluorometoxi, difluorometoxi, y fluorometoxi.

El término "amida C_{1-9}" se refiere a un grupo $-C(O)NR_aR_b$ en el que R_a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4}, y R_b se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-3}, y fenilo opcionalmente sustituido.

El término "amido C_{1-7}" se refiere a un grupo $-NHC(O)R_c$ en el que R_c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6}, y fenilo opcionalmente sustituido.

El término "carbamoílo C_{1-5}" se refiere a un carbamato unido a O o N sustituido con un alquilo C_{1-4} terminal.

El término "ureido C_{1-5}" se refiere a una urea opcionalmente sustituida con un alquilo C_{1-4}.

El término "alquilamino C_{1-8}" se refiere a un grupo $-NR_dR_e$ en el que R_d es un alquilo C_{1-4} y R_e se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4}.

El término "arilo C_{5-10}" se refiere a un hidrocarburo conjugado monocíclico y policíclico, insaturado que tiene de cinco a diez átomos de carbono, e incluye ciclopentildienilo, fenilo, y naftilo.

Más particularmente "arilo C_{5-10}" se refiere a fenilo.

El término "arilo C_{5-10} opcionalmente sustituido" se refiere a un arilo C_{5-10} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, tioalcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-8}, amida C_{1-9}, amido C_{1-7}, oxicarbonilo C_{1-5}, carboniloxi C_{1-5}, sulfonilo C_{1-8}, carbamoílo C_{1-5}, sulfonilamido C_{1-6}, aminosulfonilo, aminosulfonilo C_{1-10}, ureido C_{1-5}, ciano, halo, e hidroxilo.

Más particularmente "arilo C_{5-10} opcionalmente sustituido" se refiere a un arilo C_{5-10} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, ciano, halo, hidroxi, amino, trifluorometilo, y trifluorometoxi.

Incluso más particularmente "arilo C_{5-10} opcionalmente sustituido" se refiere a fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, ciano, halo, trifluorometilo, y trifluorometoxi.

El término "oxicarbonilo C_{1-5}" se refiere a un grupo oxicarbonilo ($-CO_2H$) y éster alquílico C_{1-4} del mismo.

El término "carboniloxi C_{1-5}" se refiere a un grupo carboniloxi ($-O_2CR_f$), en el que R_f se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4}, por ejemplo, acetoxi.

El término "cicloalquilo C_{3-8}" se refiere a un anillo alquilo monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente (pero no completamente) insaturado de tres a ocho átomos de carbono, e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares. Se entiende que el término incluye ciclopentilo y ciclohexilo benzocondensados.

El término "cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido" se refiere a un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, amida C_{1-9}, amido C_{1-7}, amino, alquilamino C_{1-8}, oxicarbonilo C_{1-5}, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalcoxi C_{3-8}, halo, hidroxi, nitro, oxo, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, y fenilo opcionalmente sustituido.

Más particularmente "cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido" se refiere a un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-4}, halo, hidroxi, y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}, halo, e hidroxi.

El término "cicloalcoxi C_{3-8}" se refiere a un cicloalquilo C_{3-8} unido a través de un oxígeno.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "heterociclilo C_{3-6}" se refiere a un anillo de 4 a 8 miembros monocíclico o bicíclico, saturado o parcial (pero no completamente) insaturado que tiene de tres a seis carbonos y uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y el anillo incluye opcionalmente un carbonilo para formar una lactama o lactona. Se entiende que donde el azufre está incluido, el azufre puede ser -S-, -SO- y -SO_2-. También ese término incluye sistemas bicíclicos espirales. Por ejemplo, pero sin limitación, el término incluye azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxetanilo, dioxolanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofurilo, hexahidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, dihidroimidazolilo, y similares. Se entiende que un heterociclilo C_{3-6} puede estar unido como un sustituyente a través de un carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo.

Más particularmente, "heterociclilo C_{3-6}" se selecciona del grupo que consiste en azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, y tetrahidrofurilo.

El término "heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido" se refiere a un heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido en los carbonos del anillo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, amida C_{1-9}, amido C_{1-7}, amino, alquilamino C_{1-8}, oxicarbonilo C_{1-5}, ciano, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalcoxi C_{3-8}, halo, hidroxi, nitro, oxo, y fenilo opcionalmente sustituido; y opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8}, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, y fenilo opcionalmente sustituido.

Más particularmente, "heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido" se refiere a un heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido en los carbonos del anillo con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, halo, e hidroxi y opcionalmente sustituido en cualquier nitrógeno del anillo con un alquilo C_{1-4}.

El término "heteroarilo C_{1-10}" se refiere a anillo o sistema anular de cinco a trece miembros, monocíclico o policíclico completamente insaturado con uno a diez átomos de carbono y uno o más, típicamente de uno a cuatro, heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Por ejemplo, pero sin limitación, el término incluye furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, azepinilo, diazepinilo, benzazepinilo, benzodiazepinilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, benzoimidazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, benzopirazinilo, benzopirazolilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, pirrolopiridilo, quinazolilo, tienopiridilo, imidazopiridilo, quinolilo, isoquinolil benzotiazolilo, y similares. Se entiende que un heteroarilo C_{1-10} puede estar unido como un sustituyente a través de un carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo, donde tal modo de unión está disponible, por ejemplo, para un pirrolilo, indolilo, imidazolilo, pirazolilo, azepinilo, triazolilo, pirazinilo, etc.

Más particularmente, "heteroarilo C_{1-10}" se selecciona del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, y pirimidilo.

El término "heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido" se refiere a un heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes en carbono seleccionados independientemente del grupo que consiste en amino, alquilamino C_{1-8}, amida C_{1-9}, amido C_{1-7}, carbamoílo C_{1-5}, sulfonilamido C_{1-6}, aminosulfonilo, aminosulfonilo C_{1-10}, ureido C_{1-5}, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, ciano, halo, hidroxilo, oxo, nitro, carboniloxi C_{1-5}, oxicarbonilo C_{1-5}, y sulfonilo C_{1-8} y opcionalmente sustituido con un sustituyente en cada nitrógeno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, sulfonilo C_{1-8}, heterociclilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, y fenilo opcionalmente sustituido.

Más particularmente, "heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido" se refiere a un heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes sobre carbono independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, alquilamino C_{1-8}, amida C_{1-9}, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, ciano, halo, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, y trifluorometoxi y opcionalmente sustituido en un nitrógeno del anillo con un alquilo C_{1-4}.

Incluso más particularmente, "heteroarilo C_{1-10} opcionalmente sustituido" se refiere a un heteroarilo C_{1-10} seleccionado del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, diazolilo, piridilo, pirimidilo, y triazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, ciano, halo, trifluorometilo, y trifluorometoxi y opcionalmente sustituido en un nitrógeno del anillo con un metilo.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno con doble enlace al carbono al que está unido para formar el carbonilo de una cetona o aldehído. Por ejemplo, un radical de piridona se contempla como un heteroarilo C_{1-10} oxo sustituido.

El término "fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, amida C_{1-9}, amino, alquilamino C_{1-8}, oxicarbonilo C_{1-5}, ciano, halo, hidroxilo, nitro, sulfonilo C_{1-8}, y trifluorometilo.

Más particularmente, "fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, amino C_{1-9}, alquilamino C_{1-8}, oxicarbonilo C_{1-5}, ciano, halo, hidroxilo, nitro, y trifluorometilo.

El término "sulfonilamido C_{1-6}" se refiere a un grupo $-NHS(O)_2-R_g$ donde R_g se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y fenilo opcionalmente sustituido.

El término "aminosulfonilo" se refiere a $-S(O)_2NH_2$.

El término "aminosulfonilo C_{1-10}" se refiere a un grupo $-S(O)_2NR_hR_i$ en el que R_h se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} y R_i se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, y fenilo opcionalmente sustituido.

El término "amino C_{1-12} sustituido" se refiere a un grupo $-NR_jR_k$ en el que R_j se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido y R_k se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, y cicloalquilo C_{3-8}.

El término "tioalcoxi C_{1-4}" se refiere a un alquilo C_{1-4} unido a través de un átomo de azufre.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de ácidos y bases orgánicos o ácidos y bases inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Dichas sales se conocen bien en la técnica e incluyen las descritas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Un ejemplo es la sal clorhidrato.

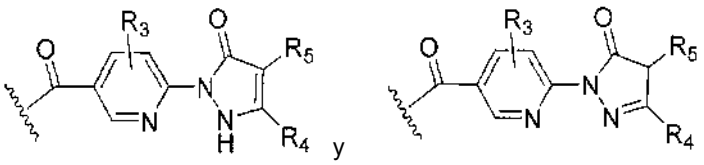
El término "sustituido", incluido cuando se usa en "opcionalmente sustituido", se refiere a uno o más radicales de hidrógeno de un grupo que se reemplazan por radicales distintos de hidrógeno (sustituyente(s)). Se entiende que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes en cada posición sustituida. Las combinaciones de grupos y sustituyentes previstos por esta invención son aquellas que son estables o químicamente viables.

El término "estable" se refiere a compuestos que no están alterados de forma sustancial cuando se los somete a condiciones para permitir su producción, En un ejemplo no limitante, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 ºC o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante aproximadamente una semana.

Se entiende que, cuando los términos definidos en el presente documento mencionan un número de átomos de carbono, el número mencionado se refiere al grupo mencionado y no incluye ningún átomo de carbono que pueda estar presente en cualquier sustituyente o sustituyentes opcionales en el mismo.

El experto en la técnica apreciará que algunos de los compuestos de la presente invención existen como isómeros. Todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, incluyendo los isómeros geométricos, enantiómeros, y diastereómeros, en cualquier relación, se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

El experto en la técnica apreciará que algunos de los compuestos de la presente invención existen como tautómeros. Se contempla que todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la presente invención. En particular, se entiende que los compuestos de fórmula 3 y las realizaciones relacionadas con los mismos, pueden existir en la forma hidroxi representada en la fórmula 3 o en las formas ceto representadas a continuación:

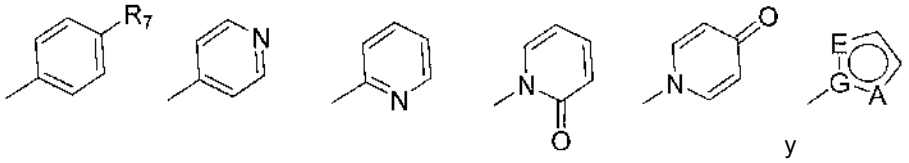


Los compuestos de la invención también incluyen todas las variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables, en las que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica predominante. Los isótopos adecuados para su inclusión en compuestos de fórmula I incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H; isótopos de carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C; isótopos de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N; isótopos de oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O; isótopos de azufre, tal como ^{35}S; isótopos de flúor, tal como ^{18}F; e isótopos de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I. El uso de variaciones isotópicas

(por ejemplo, deuterio, ^{2}H) puede proporcionar una mayor estabilidad metabólica. Además, ciertas variaciones isotópicas de los compuestos de la invención pueden incorporar un isótopo radioactivo (por ejemplo, tritio, ^{3}H, o ^{14}C), que puede ser útil en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Pueden prepararse compuestos marcados con isótopos por procesos análogos a los descritos en otra parte de la divulgación usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar de un reactivo no marcado.

Las expresiones "compuestos de la invención" y "un compuesto de la invención", y similares, incluyen la realización de la fórmula 3 y las otras realizaciones más particulares incluidas por la fórmula 3 descrita en el presente documento y compuestos ilustrativos descritos en el presente documento, y una sal farmacéuticamente aceptable de cada una de estas realizaciones.

Se entiende que una variable R_6 está en cada valencia abierta en las fórmulas:

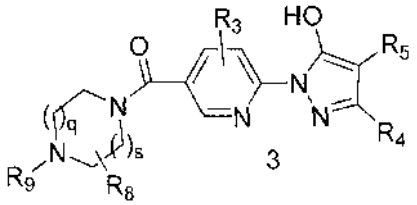


Es decir, de izquierda a derecha, la primera, segunda, tercera, cuarta y quinta fórmulas anteriores tienen 4 grupos R_6; la última fórmula tiene de 2 a 4 grupos R_6 dependiendo de A y E.

De forma análoga, para la variable R_3, se produce en cada valencia abierta del resto piridinilo representado en la fórmula 3.

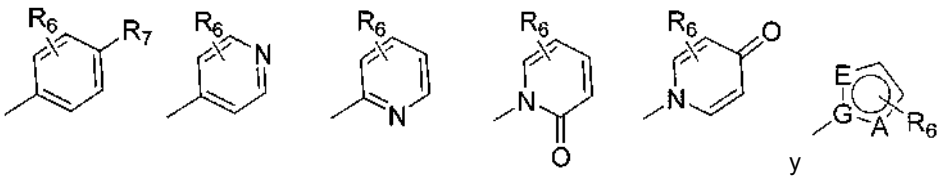
De la misma manera, para la variable R_8, se produce en cada valencia abierta del resto anular representado en la fórmula 3.

Una realización de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula 3



en la que

q es 0, 1 o 2;
s es 0, 1 o 2;
R_3, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-8}, ciano, halo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y alcoxi C_{1-4};
R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, metilo, etilo, metoxi, y trifluorometilo;
R_5 se selecciona del grupo que consiste en

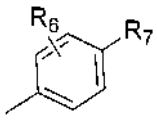


G es carbono;
A se selecciona del grupo que consiste en N, O, S, CR_6 y NR_6;
E se selecciona del grupo que consiste en N, O, S, y CR_6;
con la condición de que solamente uno de A y E pueda ser O o S;
o G es N y A y E son CR_6;
o G y A son N y E es CR_6;
o G, A, y E son N;
R_6, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, cicloalquilo C_{3-8}, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4}, y trifluorometilo;

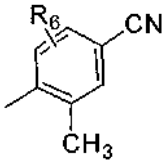
R_7 se selecciona del grupo que consiste en ciano y cianometilo;
Rg, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, y trifluorometilo;
R_9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 flúor, y cicloalquilo C_{3-8};

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

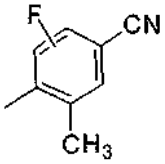
(a) Una realización se refiere a compuestos de fórmula 3 en la que R_5 es



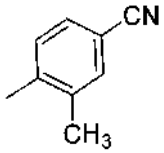
(b) Una realización se refiere a compuestos de la realización (a) en los que R_7 es ciano.
(ba) Una realización se refiere a compuestos de la realización (b) en los que uno de R_6 es 3-metilo y cada uno de los demás R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, y metilo, representado a continuación:



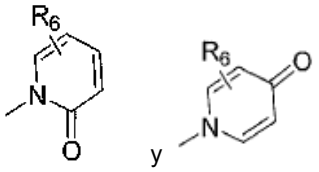
(bb) Una realización se refiere a compuestos de la realización (b) en los que uno de R_6 es 3-metilo, uno de R_6 es flúor, y cada uno de los demás R_6 es hidrógeno representado a continuación:



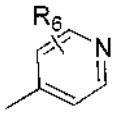
(bc) Una realización se refiere a compuestos de la realización (b) en lo que uno de R_6 es 3-metilo y cada uno de los demás R_6 es hidrógeno representado a continuación:



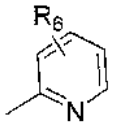
(c) Una realización se refiere a compuestos de la realización (a) en los que R_7 es cianometilo.
(ca) Una realización se refiere a compuestos de la realización (c) en los que R_6, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, y alquilo C_{1-6}.
(cb) Una realización se refiere a compuestos de la realización (c) en los que R_6, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, flúor, y metilo.
(d) Una realización se refiere a compuestos de fórmula 3 en los que R_5 se selecciona del grupo que consiste en



(da) Una realización se refiere a compuestos de la realización (d) en los que R_6, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, y alquilo C_{1-6}.
(db) Una realización se refiere a compuestos de la realización (d) en los que R_6, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, flúor, y metilo.
(e) Una realización se refiere a compuestos de fórmula 3 en la que R_5 es



(ea) Una realización se refiere a compuestos de la realización (e) en los que R_6, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, y alquilo C_{1-6}.
(eb) Una realización se refiere a compuestos de la realización (e) en los que R_6, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, flúor, y metilo.
(f) Una realización se refiere a compuestos de la realización (e) en los que al menos uno de R_6 es metoxi.
(fa) Una realización se refiere a compuestos de la realización (f) en los que R_6, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, y alquilo C_{1-6}.
(fb) Una realización se refiere a compuestos de la realización (e) en los que R_6, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, flúor, y metilo.
(g) Una realización se refiere a compuestos de fórmula 3 en la que R_5 es



(ga) Una realización se refiere a compuestos de la realización (g) en los que R_6, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, y alquilo C_{1-6}.
(gb) Una realización se refiere a compuestos de la realización (e) en los que R_6, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, flúor, y metilo.
(h) Una realización se refiere a compuestos de fórmula 3 en la que R_5 es

(ja) Una realización se refiere a compuestos de la realización (h) en los que R_6, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, y alquilo C_{1-6}.
(jb) Una realización se refiere a compuestos de la realización (h) en los que R_6, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, flúor, y metilo.
(u) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula 3 y las realizaciones (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (ja), y (jb) en la que cada R_3 es hidrógeno.
(v) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula 3 y las realizaciones (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (ja), (jb), y (u), en la que R_4 es hidrógeno.
(ab) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula 3 y las realizaciones (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb), (u), y (v), en la que R_9 es alquilo C_{1-6}
(ac) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula 3 y las realizaciones (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (ja), (jb), (u), (v), y (ab), en la que s es 1 y q es 1.
(ad) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula 3 y las realizaciones (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (ja), (jb), (u), (v), (ab), y (ac), en la que uno de R_8 es alquilo C_{1-6} y cada uno de los demás R_8 es hidrógeno.
(ae) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula 3 y las realizaciones (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (ja), (jb), (u), (v), (ab), y (ac), en la que cada R_8 es hidrógeno.
(ay) Otra realización se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de cada una de las realizaciones anteriores.
(az) Otra realización se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los compuestos ilustrados.

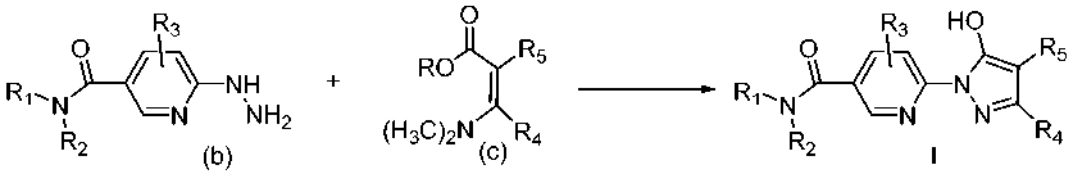
Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante una diversidad de procedimientos, algunos de los cuales se describen a continuación. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se han definido previamente. Los productos de cada etapa se pueden recuperar por métodos convencionales que incluyen extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización, y similares. Los procedimientos pueden requerir la protección de ciertos grupos, por ejemplo, grupos hidroxi, amino o carboxi para minimizar las reacciones no deseadas. La selección, el uso y la eliminación de grupos protectores se conocen bien y se aprecian como práctica estándar, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en Protective Groups in Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1991). Se entiende que la fórmula I incluye la fórmula 3 y que los procedimientos a continuación también son adecuados para preparar compuestos de fórmula 3. En la fórmula 1 a continuación, R_1 y R_2 son como se definen en el presente documento para la fórmula 3.

Esquema A

El esquema A representa la amidación de un compuesto apropiado de fórmula (a) para dar un compuesto de fórmula I. Un compuesto apropiado de fórmula (a) es uno en el que R_3, R_4, y R_5 se definen en la fórmula I o dan lugar a R_3, R_4, y R_5 como se define en la fórmula I y Q da lugar a $-NR_aR_2$ para un producto final deseado de fórmula I. Los grupos típicos Q son hidroxilo o un grupo saliente, tal como cloro, bromo, o imidazolilo, un resto activador, un anhídrido mixto de otro ácido carboxílico, tal como ácido fórmico, ácido acético, o representa la otra parte de un anhídrido simétrico formado a partir de dos compuestos de fórmula (a). La preparación de compuestos de fórmula (a) se aprecia fácilmente en la técnica. Un compuesto de fórmula (a) se hace reaccionar en una reacción de formación de amida con una amina de fórmula $HN(R_1)(R_2)$ en la que R_1 y R_2 se definen en la fórmula I o dan lugar a R_1 y R_2 como se define en la fórmula I.

Por ejemplo, se pueden usar condiciones estándar de formación de amida, tales como aquellas que usan agentes de acoplamiento, incluyendo aquellas usadas en acoplamientos peptídicos, tales como hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio metanaminio (HATU), diciclohexilcarbodiimida (DCC), y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Si es necesario o se desea, se puede usar un aditivo tal como 4-(dimetilamino)piridina, 1-hidroxibenzotriazol, y similares para facilitar la reacción. Dichas reacciones se realizan generalmente usando una base, tal como N-metilmorfolina o trietilamina, en una amplia diversidad de disolventes adecuados tales como diclorometano, dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilacetamida (DMA), tetrahidrofurano (THF), y similares. Dichas reacciones de formación de amidas se comprenden y aprecian bien en la técnica.

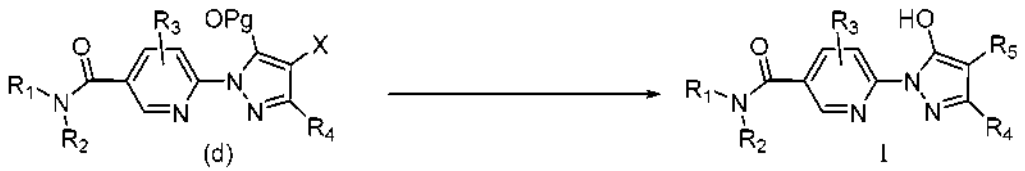
Esquema B



Esquema B el acoplamiento de un compuesto apropiado de fórmula (b) y un compuesto apropiado de fórmula (c) para dar un compuesto de fórmula I. Un compuesto apropiado de fórmula (b) es uno en el que R_1, R_2, y R_3 se definen en la fórmula I o dan lugar a R_1, R_2, y R_3 como se define en la fórmula I. Un compuesto apropiado de fórmula (c) es uno en el que R es H o preferiblemente un alquilo C_{1-4} y R_4 y R_5 se definen en la fórmula I o da lugar a R_5 como se define en la fórmula I. Por conveniencia se representa el N,N-dimetilamino-acrilato, pero puede usarse cualquier grupo saliente adecuado. La preparación de compuestos de fórmula (b) y (c) se aprecia fácilmente en la técnica.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (b) y (c) se combinan en un disolvente, tal como un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol, o isopropanol, opcionalmente en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico. Típicamente, después se añade una base y la reacción continúa dando un compuesto de fórmula I. Las bases adecuadas incluyen aminas orgánicas, tales como base de Hunig, trietilamina, y similares. La reacción puede calentarse opcionalmente si es necesario en condiciones ácidas o básicas.

Esquema C



El Esquema C representa el acoplamiento de un compuesto apropiado de fórmula (d) y un ácido R_5-borónico o éster borónico apropiados para dar un compuesto de fórmula I. Un compuesto apropiado de fórmula (d) es uno en el que R_1, R_2, R_3, y R_4 se definen en la fórmula I o dan lugar a R_1, R_2, R_3, y R_4 como se define en la fórmula I, X es un

grupo saliente, tal como halo, en particular cloro y bromo, y Pg es un grupo protector apropiado, tal como metilo. La selección y eliminación de grupos protectores adecuados se conoce bien en la técnica. Un ácido R_5-borónico o éster borónico apropiado es uno en el que R_5 es como se define en la fórmula I o da lugar a R_5 como se define en la fórmula I. Dichas reacciones se conocen generalmente como una reacción de Suzuki y son bien conocidas en la técnica. Aunque se representa una reacción de Suzuki en el Esquema C, se entiende que pueden usarse otras reacciones de acoplamiento formadoras de enlaces carbono-carbono para producir compuestos de fórmula I. En una etapa, no mostrada, el producto del compuesto (d) a partir de la reacción de formación de enlace carbono-carbono representada en el Esquema C se desprotege para dar un compuesto de fórmula I.

Un experto en la técnica reconocerá que un compuesto de fórmula I puede elaborarse de diversas formas para dar compuestos adicionales de fórmula I. Dichas reacciones incluyen hidrólisis, oxidación, reducción, alquilación, esterificación, amidación, sulfonación, y similares.

Además, en una etapa opcional, no mostrada, los compuestos de fórmula I se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable por métodos bien conocidos y apreciados en la técnica.

Los siguientes ejemplos están destinados a ser ilustrativos y no limitativos, y representan realizaciones específicas de la presente invención.

Se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN) para muchos de los compuestos en los siguientes ejemplos. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano utilizando abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales, incluyendo s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), y a (ancho). Las siguientes abreviaturas se usan para disolventes comunes: $CDCl_3$ (cloroformo-*d*), DMSO-*d6* (deuterodimetilsulfóxido), CD_3OD (metanol-d4)), y THF-*d8* (deuterotetrahidrofurano). Otras abreviaturas tienen su significado habitual, a menos que se indique otra cosa, por ejemplo, HOBT es 1-hidroxibenzotriazol, EDC es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, generalmente usada como su sal clorhidrato, DMSO es dimetilsulfóxido, etc. Los espectros de masas, a menos que se indique otra cosa, se registraron usando ionización por electronebulización (ESI) o ionización química a presión atmosférica.

Los siguientes ejemplos se realizaron en recipientes apropiados y se agitaron típicamente. Cuando se indica, los productos de ciertas preparaciones y ejemplos se purifican mediante HPLC activada en masa (por ejemplo, Bomba: Waters™ 2525; MS: ZQ™; Software: MassLynx™), cromatografía ultrarrápida, o cromatografía preparativa de capa fina (TLC). La cromatografía de fase inversa se puede realizar usando una diversidad de sistemas, incluyendo sobre una columna (Gemini™ 5 μ C18 110A, Axia™, DI 30 x 75 mm, 5 μ) en condiciones ácidas, eluyendo con acetonitrilo (ACN) y fases móviles de agua que contienen ácido trifluoroacético al 0.035 % y 0.05 % (TFA), respectivamente, o ácido fórmico al 0.1 % (FA) en 20/80 (v/v) de agua/metanol o en condiciones básicas, eluyendo con agua y 20/80 (v/v) de fases móviles de agua/acetonitrilo, conteniendo ambos NH_4HCO_3 10 mM; o (XSelect™ C18, 5 μ, DI 30 x 75 mm) en condiciones ácidas, eluyendo con fases móviles de ACN y agua que contenían FA al 0.1 % o en condiciones básicas, eluyendo con hidróxido de amonio al 0.1 % en agua (pH = 9.5-10) e hidróxido de amonio al 0.1 % en ACN (pH = 9.5-10). Después del aislamiento por cromatografía, el disolvente se elimina y el producto se obtiene evaporando el producto que contiene fracciones (por ejemplo, GeneVac™), evaporador rotatorio, matraz al vacío, liofilización, etc.

Preparación 6 ácido 6-hidrazinilnicotínico.

Una suspensión de ácido 6-cloronicotínico (30.0 g, 189 mmol) en 1,4-dioxano (29.0 ml) se trató con hidrazina hidrato (134 ml, 1.51 mol) y se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después en hielo durante 30 min. La formación de precipitados se indujo atacando el lado del matraz y el precipitado se filtró y se suspendió de nuevo en EtOH (500 ml) con agitación vigorosa. La suspensión resultante se filtró. El precipitado se disolvió en agua (300 ml) y se añadió HCl (6 N) hasta pH = 1. Después, el pH se ajustó a 5 con NaOH (50 %, ac.) y la suspensión resultante se agitó durante 1 h. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (16.65 g, rendimiento del 57.7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,70 (d, 1 H) 7,86 (dd, *J*=8,97, 2,15 Hz, 1 H) 8,32 (s a, 1 H) 8,52 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H). MS m/z $[M+H]^+$ 154.

Preparación 7 ácido 6-(4-(4-cianofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico

Se combinaron ácido 6-hidrazinilnicotínico (6.00 g, 39.2 mmol) y 2-(4-cianofenil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (10.05 g, 41.1 mmol) y 2-propanol (80 ml) y se trató con ácido clorhídrico al 1.85 % (77 ml, 39.2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se añadió base de Hunig (34.1 ml, 196 mmol) a la suspensión que se volvió homogénea. La mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con acetato de isopropilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con agua (40 ml) y las capas acuosas combinadas se concentraron al vacío para dar un sólido. El sólido se trituró con HCl 1 N (300 ml), se filtró, se lavó con agua (20 ml), después se suspendió en etanol (350 ml) y se granuló durante una noche. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (9.20 g, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de

color castaño. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,79 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H) 8,14 (s a, 2 H) 8,47 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 8,71 (s a, 2 H) 8,97 (s, 1 H) 13,44 (s a, 1 H) 13,60 (s a, 1 H). MS [M+H] 307.

Preparación 32 6-(4-(4-ciano-2-fluorofenil)-5-metoxi-1H-pirazol-1-il)nicotinato de metilo

Se combinaron 6-(4-bromo-5-metoxi-1H-pirazol-1-il)nicotinato de metilo (1.0 g, 3.20 mmol), 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (1.583 g, 6.41 mmol), dicloro[1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0.209 g, 0.320 mmol) y bicarbonato sódico (1.346 g, 16.02 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2.5 ml) y se calentaron a 110 °C durante 30 min en el microondas. La reacción se diluyó con EtOAc, se concentró sobre Celite® y se purificó en una columna de NH de 100 g (Moritex) eluyendo con EtOAc del 10 al 80 % en hexanos para dar el compuesto del título (1.0 g) que se usó sin purificación adicional. MS m/z 353 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,90 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 7,81 (dd, *J*=8,1, 1,8 Hz, 1 H) 7,89 - 7,98 (m, 2 H) 8,00 (dd, *J*=10,7, 1,6 Hz, 1 H) 8,09 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H) 8,51 (dd, *J*=8,6, 2,3 Hz, 1 H) 9,08 (dd, *J*=2,3, 0,5 Hz, 1 H).

Preparación 33 ácido 6-(4-(4-ciano-2-fluorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico

Se combinó el producto de la preparación anterior, 6-(4-(4-ciano-2-fluorofenil)-5-metoxi-1H-pirazol-1-il)nicotinato de metilo (300 mg, 0.638 mmol) y cloruro de litio (135 mg, 3.19 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona anhidra (5 ml) y se calentó a 60 °C durante 16 h. Después, se añadió hidróxido de litio acuoso 1.0 M (3 ml, 3.00 mmol) y se agitó a 20 °C durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1 N (5 ml) para formar un precipitado de color amarillo. El precipitado se recogió por filtración, se aclaró con agua y se secó a alto vacío (aprox.10 Pa) para dar el compuesto del título que contenía 0.9 equiv. de N-metil-2-pirrolidinona (230 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color pardo. MS m/z 325 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,65 (dd, *J*=8,2, 1,6 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J*=11,7, 1,6 Hz, 1 H) 8,24 (s a, 1 H) 8,38 - 8,44 (m, 1 H) 8,52 (s a, 2 H) 8,87 - 8,94 (m, 1 H) 13,40 (s a, 1 H).

Preparación 50 2-(4-cianofenil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo

Se combinó 2-(4-cianofenil)acetato de etilo (25 g, 0.132 mol) con DMF-DEA (60 ml) y se calentó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y después se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (20 g, 62 %) en forma de un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,71 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,29 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 4,03 (c, *J*=6,8Hz, 2H), 2,67 (s, 6H), 1,13 (t, *J*=6,8Hz, 3H).

Preparación 51 5-bromo-2-hidrazinil-4-metilpiridina

Se combinaron 5-bromo-2-cloro-4-metilpiridina (15.0 g, 72.46 mmol) y EtOH (60 ml), se añadió hidrazina hidrato (85 %, 45 ml) y se agitó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo que se extrajo con EtOAc (50 ml x 2) y agua (50 ml x 2). Después, las capas orgánicas combinadas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 10:1 a 1:5) para dar el compuesto del título (7.8 g, 53 %).

Preparación 52 4-(1-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)benzonitrilo

Se combinaron 5-bromo-2-hidrazinil-4-metilpiridina (6.0 g, 29.85 mmol) e isopropanol (100 ml) y se añadieron 2-(4-cianofenil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (8.02 g, 32.84 mmol) y una solución de HCl (acuosa, 1.85 %, 49.75 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h, después se añadió DIEA (19.40 g, 149.25 mmol). Después de aproximadamente 30 minutos, la reacción se evaporó para dar un residuo que se extrajo con EtOAc (50 ml x 2) y agua (50 ml x 2), las capas de EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc, 5:1-1:8) para dar el compuesto del título (8.67 g, 82.04 %).

Preparación 53 4-(1-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1H-pirazol-4-il)benzonitrilo

Se combinaron 4-(1-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)benzonitrilo (8.67 g, 24.49 mmol), THF (100 ml), cloruro de (trimetilsilil)etoxi)metilo (8.91 g, 48.98 mmol) y trietilamina (7.42 g, 73.47 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se evaporó al vacío para dar un residuo que se extrajo con EtOAc (100 ml x 2) y agua (100 ml x 2), las capas de EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se evaporaron para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc, 10:1-1:3) para dar el compuesto del título (10.5 g, 88.2 %).

Preparación 54 6-(4-(4-cianofenil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinato de metilo

Se combinaron 4-(1-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1H-pirazol-4-il)benzonitrilo (10.0 g, 20.66 mmol), DMF (60 ml) y MeOH (60 ml) y después se añadieron trietilamina (6.26 g, 61.98 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (756.2 mg, 1.033 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C a 1 MPa de CO durante una noche. Después, la mezcla de

reacción se evaporó al vacío para dar un residuo que se combinó con agua, se filtró, y el producto acuoso se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar el compuesto del título (8.67 g).

Preparación 55 ácido 6-(4-(4-cianofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotínico

Se combinaron 6-(4-(4-cianofenil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotinato de metilo (8.67 g, 25.96 mmol), metanol (50 ml), agua (50 ml) y LiOH (3.27 g, 77.87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del metanol y después el pH se ajustó a 3 mediante la adición de HCl 3 N para dar un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (4.3 g, 51.76 %).

Preparación 56 2-(4-cianofenil)acetato de etilo

Se combinaron 2-(4-bromofenil)acetato de etilo (30 g, 0.123 mol) y NMP (200 ml). Después, se añadió en porciones CuCN (33 g, 0.370 mol), después se desgasificó y se cargó de nuevo con nitrógeno tres veces. Después, se añadió en una porción CuI (4.7 g, 0.0247 mol). La reacción se desgasificó, se cargó de nuevo con nitrógeno tres veces y después se calentó a 160 °C durante 4 horas. Después, la reacción se calentó a 180 °C durante 3 horas más. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (500 ml). Después de agitar durante 10 min, la reacción se filtró y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (31 g, 66.5 %) en forma de un sólido de color pardo.

Preparación 67 6,6-difluoro-4-metil-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo

Se combinaron 6,6-difluoro-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (49 mg, 0.207 mmol) y cianoborohidruro sódico (52 mg, 0.83 mmol) en THF (1.5 ml) y se añadieron formaldehído acuoso al 37 % (0.077 ml, 1.037 mmol) y ácido acético (0.018 ml, 0.311 mmol) y después se agitaron a 20 °C durante 16 h. Después, se añadió metanol (300 µl) y la mezcla se concentró al vacío para dar un residuo que se recogió en acetato de etilo (40 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (51 mg, 0.204 mmol, 98 %) en forma de un aceite incoloro transparente. MS: 251 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,50 (s, 3 H) 2,73 (d, *J*=4,8 Hz, 2 H) 2,92 (t, *J*=13,5 Hz, 2 H) 3,55 (d, *J*=4,8 Hz, 2 H) 3,75 - 3,94 (m, 2 H).

Preparación 68 6,6-difluoro-1-metil-1,4-diazepano

Se combinó una solución de 6,6-difluoro-4-metil-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0.200 mmol) en diclorometano (2 ml) y HCl 4 M en dioxano (0.4 ml, 1.6 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 21 h. Después, la reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de una sal del ácido de clorhidrato que se usó sin purificación adicional. MS: 151 (M+H).

Preparación 2-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)acetato de metilo

Se combinaron 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo (4 g, 18.69 mmol) y malonato de dimetilo (29.9 ml, 262 mmol). Mientras se purgaba la mezcla con nitrógeno, se añadieron carbonato potásico (3.87 g, 28.0 mmol), hidrogenocarbonato potásico (2.81 g, 28.0 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0.119 g, 0.411 mmol) y bis(dibencilidinoacetona)paladio (0) (0.118 g, 0.206 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 170 °C durante 3 horas, después se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc, se extrajo con hidróxido sódico acuoso 1 M (2 x), dos veces con cloruro sódico acuoso al 10 %, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío, después se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (1.67 g, 43 %) en forma de un aceite incoloro transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,67 (s, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 7,10 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,42 (d, *J*=6,32 Hz, 1 H).

Preparación 69 2-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)acetato de metilo

Se combinaron 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (2 g, 9.34 mmol), malonato de dimetilo (12.28 ml, 107 mmol), carbonato potásico (1.937 g, 14.02 mmol) y hidrogenocarbonato potásico (1.403 g, 14.02 mmol). Se burbujeó gas nitrógeno a través de esta mezcla vigorosamente durante 1 minuto y después se añadieron tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0.030 g, 0.103 mmol) y bis(dibencilidinoacetona)paladio (0) (0.027 g, 0.047 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite (170 °C), se agitó durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (80 ml). La capa de EtOAc se decantó y se pasó a través de un lecho de Celite® (~7 cm de ancho y 1.5 cm de espesor). El precipitado espeso de color oscuro que se dejó en el matraz se diluyó con porciones adicionales de EtOAc y se sometió a sonicación hasta que dio como resultado una suspensión fina. Los triturados de EtOAc también se pasaron a través del lecho de Celite®. Los productos orgánicos combinados de la filtración se concentraron al vacío a ~40 °C y después a 90 °C durante 45 minutos para dar un

residuo. El residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto del título (1.05 g, 5.07 mmol, 54.2 %) en forma de un aceite incoloro transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,17 (d, *J*=2,27 Hz, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,91 (s, 2 H) 7,29 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,71 (t, *J*=7,33 Hz, 1 H)

Preparación 70 2-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo

Se combinaron 2-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)acetato de metilo (5.00 g, 24.13 mmol), 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (32.2 ml, 241 mmol) y cloruro de litio (0.102 g, 2.413 mmol) y se calentaron a 105°C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó repetidamente con EtOAc (30 ml) y se concentró para dar un aceite. El aceite se disolvió en EtOAc (50 ml), y se lavó con agua, cloruro sódico acuoso al 10 %, y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color rojo espeso, que se cristalizó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6.1 g, 23.26 mmol, 96 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,10 (s, 3 H) 2,34 (s, 1 H) 2,54 -2,81 (m, 6 H) 3,50 (s, 3 H) 7,20 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,72 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 263,2.

Preparación 71 Ácido 6-(4-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico

Se combinaron ácido 6-hidrazinilnicotínico (1.10 g, 7.18 mmol), 2-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo (2.072 g, 7.90 mmol), 2-propanol (18 ml), y ácido clorhídrico acuoso 0.5 M (17.24 ml, 8.62 mmol). Después de 2 horas, se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (6.26 ml, 35.9 mmol). Después de otra hora, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó dos veces con IPAc. La fase acuosa se acidificó a ~pH= 3.5 y se agitó durante 30 minutos para dar un sólido que se recogió por filtración, se lavó con agua, etanol, y heptanos, y se secó durante una noche al vacío para dar el compuesto del título (1.60 g, 66 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,34 (d, *J*=2,27 Hz, 3 H) 7,64 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,69 -7,80 (m, 1 H) 8,26 (s a, 1 H) 8,48 (s a, 2 H) 8,98 (t, *J*=1,52 Hz, 1 H) 13,45 (s a, 2 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 339,2.

Preparación 72 ácido 6-(4-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico

Se combinaron ácido 6-hidrazinilnicotínico (0.73 g, 4.77 mmol), 2-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo (1.375 g, 5.24 mmol), 2-propanol (18 ml), y ácido clorhídrico acuoso 0.5 M (11.44 ml, 5.72 mmol). Después de 2 horas, N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4.15 ml, 23.83 mmol). Después de una hora, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con IPAc dos veces. La fase acuosa se acidificó a ~pH= 3.5 y se agitó durante 30 minutos para dar un sólido que se recogió por filtración, se lavó con agua, etanol, y heptanos, y se secó durante una noche al vacío para dar el compuesto del título (1.20 g, 74 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 7,74 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=11,62 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,37 - 8,47 (m, 1 H) 8,47 - 8,56 (m, 1 H) 8,96 (dd, *J*=2,15, 0,88 Hz, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 339,2.

Preparación 73 2-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)acetato de metilo

Se combinaron 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo (4 g, 18.69 mmol) y malonato de dimetilo (29.9 ml, 262 mmol) y se purgaron con nitrógeno. Se añadieron carbonato potásico (3.87 g, 28.0 mmol), hidrogenocarbonato potásico (2.81 g, 28.0 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0.119 g, 0.411 mmol) y bis(dibencilidinoacetona)paladio (0) (0.118 g, 0.206 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 170 °C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución orgánica se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 N (2 x), dos veces con cloruro sódico acuoso al 10 %, y después salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (1.67 g, 43 %) en forma de un aceite incoloro transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,67 (s, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 7,10 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,42 (d, *J*=6,32 Hz, 1 H).

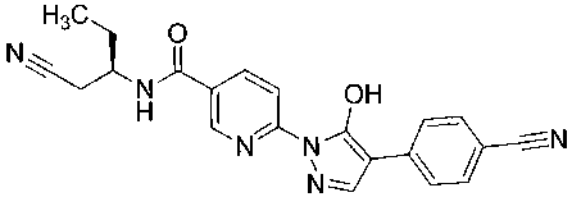
Preparación 74 2-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)acetato de metilo

Se combinan 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (2 g, 9.34 mmol), malonato de dimetilo (12.28 ml, 107 mmol), carbonato potásico (1.937 g, 14.02 mmol) y hidrogenocarbonato potásico (1.403 g, 14.02 mmol). Se purgaron con nitrógeno durante 1 min y después se añadieron tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0.030 g, 0.103 mmol) y bis(dibencilidinoacetona)paladio (0) (0.027 g, 0.047 mmol). La reacción se puso en un baño de aceite precalentado (170 °C). Después de 1 hora, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (80 ml). La capa de EtOAc se decantó y se pasó a través de un lecho de Celite® (~7 cm de ancho y 1.5 cm de espesor). El precipitado espeso de color oscuro que se dejó en el matraz se diluyó con porciones adicionales de EtOAc y se sometió a sonicación hasta que dio como resultado una suspensión fina. Los triturados de EtOAc también se pasaron a través del lecho de Celite® y después se concentraron al vacío a ~40 °C y después a 90 °C durante 45 minutos para dar un residuo que se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto del título (1.05 g, 5.07 mmol, 54.2 %) en forma de un aceite incoloro transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,17 (d, *J*=2,27 Hz, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,91 (s, 2 H) 7,29 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,71 (t, *J*=7,33 Hz, 1 H).

Preparación 75 2-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo

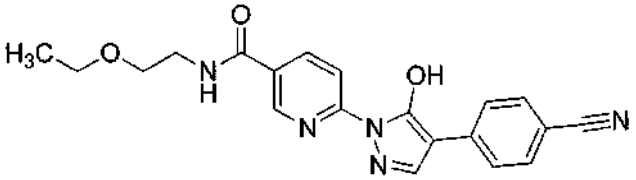
Se combinaron 2-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)acetato de metilo (10.0 g, 48.3 mmol), 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (17.25 g, 145 mmol) y cloruro de litio sólido (0.205 g, 4.83 mmol) y se calentaron a 105 °C durante 1.5 h. La mezcla se enfrió a 10 °C y se añadió lentamente agua (210 ml). El sólido se recogió por filtración al vacío, se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (7.95 g, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,07 (d, *J*=2,53 Hz, 3 H) 2,54 - 2,86 (m, 6 H) 3,50 (s, 3 H) 7,10 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,63 - 7,66 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 263,2.

Ejemplo de referencia 74 (R)-N-(1-cianobutan-2-il)-6-(4-(4-cianofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotinamida



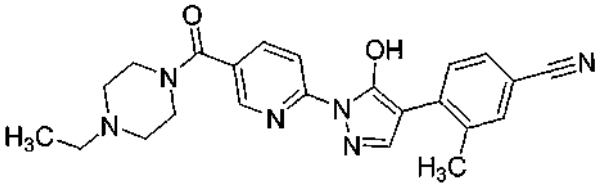
Se combinaron ácido 6-(4-(4-cianofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico (29 mg, 0.095 mmol), EDCI (27.2 mg, 0.142 mmol), HOBT (19.2 mg, 0.142 mmol) en DMF(1 ml) y se añadió N,N-diisopropil etilamina (66.0 µl, 0.379 mmol). Después, se añadió (R)-3-aminopentanonitrilo (13.9 mg, 0.142 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (SunFire™ C18, 5 µm, DI 30 mm x 75 mm) usando un gradiente de ACN al 40-65 % (con TFA al 0.035 %) en agua (con TFA al 0.05 %) para dar el compuesto del título (16.2 mg, 44 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H) 1,67 (quin, *J*=7,20 Hz, 2 H) 2,70 - 2,95 (m, 2 H) 4,05 - 4,22 (m, 1 H) 7,80 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H) 8,15 (s a, 2 H) 8,41 - 8,86 (m, 4 H) 8,94 (s, 1 H). MS m/z $[M+H]^+$ 387,2.

Ejemplo de referencia 112 6-(4-(4-cianofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)-N-(2-etoxietil)nicotinamida



Se combinaron ácido 6-(4-(4-cianofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico (100 mg, 0.327 mmol), EDCI (94.0 mg, 0.490 mmol) y HOBT (66.2 mg, 0.490 mmol) en DMF (2.5 ml) y se añadió N,N-diisopropil etilamina (227 µl, 1.306 mmol). Después, se añadió 2-etoxietanamina (43.7 mg, 0.490 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (3.5 ml) y se acidificó a aproximadamente un pH = 4 para dar un sólido que se recogió por filtración, se lavó con agua, MeOH, y éter dietílico para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,04 (t, *J*=6,95 Hz, 3 H) 3,33 - 3,41 (m, 4 H) 3,41 - 3,48 (m, 2 H) 7,70 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H) 8,06 (d, *J*=7,07 Hz, 2 H) 8,26 - 8,49 (m, 2 H) 8,58 (s a, 1 H) 8,71 (t, *J*=5,18 Hz, 1 H) 8,77 - 8,93 (m, 1 H) 12,95 - 13,90 (m, 1 H). MS m/z $[M+H]^+$ 378,1.

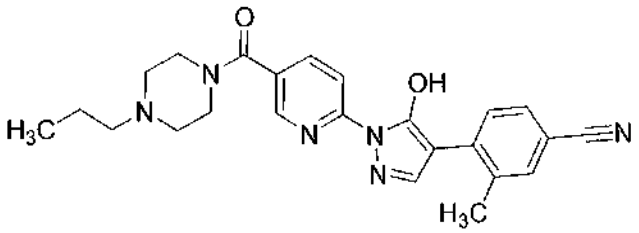
Ejemplo 282 4-(1-(5-(4-etilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



Se combinaron ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico (0.524 g, 1.636 mmol) en THF (3 ml) y se añadieron DMSO (1 ml) y DMAP (3.00 mg, 0.025 mmol) seguido de una adición gota a gota de una solución de CDI (0.292 g, 1.80 mmol) en DMSO (1 ml). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se añadió una porción adicional de CDI (73.0 mg, 0.450 mmol). La mezcla se agitó durante un total de 2 horas y se añadió 1-etilpiperazina (0.270 ml, 2.127 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4.5 horas y después se diluyó con agua (6 ml, gota a gota), se acidificó a pH =7 con ácido clorhídrico acuoso 6 N, y después se diluyó adicionalmente con agua (4 ml) para dar un sólido. El sólido se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0.613 g, 90 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (t, *J*=7,07 Hz, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,53

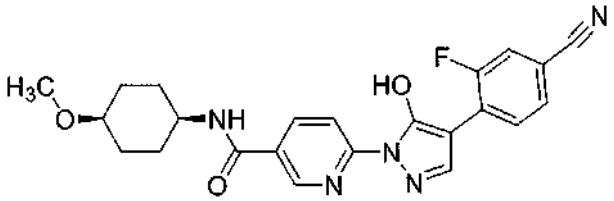
- 2,63 (m, 4 H) 3,57 (s a, 6 H) 7,61 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,90 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 8,02 (dd, *J*=8,59, 2,27 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,42 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 8,52 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H); MS $(M+H)^+$ 417.

Ejemplo 283 4-(5-hidroxi-1-(5-(4-propilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



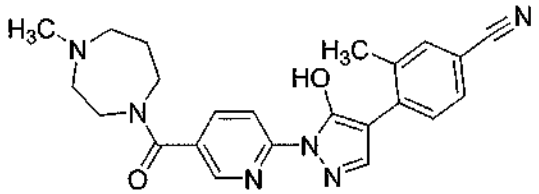
Se combinaron ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico (0.5 g, 1.561 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0.449 g, 2.342 mmol), HOBT (0.359 g, 2.342 mmol) y dibromhidrato de 1-propilpiperazina (0.543 g, 1.873 mmol) en DMF (1.56 ml) y se añadió DIPEA (1.09 ml, 6.24 mmol) para dar una solución de color naranja. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas, después se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 6 N a pH 6 y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para dar un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (3 ml) y se suspendió en ACN (10 ml). La suspensión se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 N (2 ml) y se calentó a 40 °C. Después, se añadió éter etílico hasta que la mezcla se volvió ligeramente turbia (~8 ml) y después se dejó enfriar a temperatura ambiente para dar un sólido, y después se enfrió en un baño de hielo durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío a 80 °C durante 1.5 horas para dar el compuesto del título en forma de una sal clorhidrato (81.3 mg, 0.174 mmol, 11.15 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,92 (t, *J*=7,45 Hz, 3 H) 1,64 - 1,79 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,81 - 3,20 (m, 4 H) 3,21 - 4,90 (m, 6 H) 7,67 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 7,71 - 7,91 (m, 2 H) 7,93 - 8,74 (m, 4 H) 10,75 (s a, 1 H) 13,23 (s a, 1 H); $[M+H]^+$ 431.

Ejemplo de referencia 284 6-(4-(4-ciano-2-fluorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)-N-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)nicotinamida



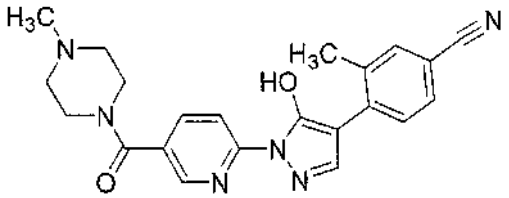
Se combinaron EDC (115 mg, 0.601 mmol), HOBT (27.1 mg, 0.200 mmol), clorhidrato de (cis)-4-metoxiciclohexanamina (66.4 mg, 0.401 mmol) y ácido 6-(4-(4-ciano-2-fluorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico (65 mg, 0.200 mmol) en DMF (0.8 ml) y después se añadió DIPEA (0.175 ml, 1.002 mmol). Después de 24 horas, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (ACN/agua con ácido fórmico) para dar el compuesto del título (23 mg, 0.053 mmol, 26.3 %) en forma de un sólido de color castaño. MS: 436 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34 - 1,48 (m, 2 H) 1,49 - 1,65 (m, 4 H) 1,76 - 1,88 (m, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,31 (s a, 1 H) 3,73 - 3,87 (m, 1 H) 7,62 (dd, *J*=8,2, 1,6 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J*=11,7, 1,6 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H) 8,31 - 8,44 (m, 3 H) 8,55 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H) 8,84 (dd, *J*=2,0, 1,0 Hz, 1 H) 13,71 (s a, 1 H).

Ejemplo 287 4-(5-hidroxi-1-(5-(4-metil-1,4-diazepano-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



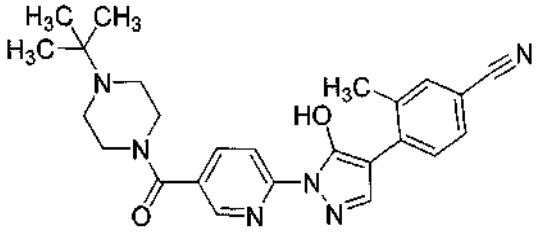
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 284 usando 1-metil-1,4-diazepano y ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico para dar una sal de ácido fórmico (67 mg, 0.145 mmol, 77 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS: 417 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,88 (s a, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,54 (s a, 2 H) 2,86 (d, *J*=17,7 Hz, 3 H) 3,01 (s a, 1 H) 3,39 - 3,76 (m, 5 H) 7,45 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,78 - 7,91 (m, 2 H) 8,04 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H) 8,42 (s a, 2 H) 11,65 (s a, 1 H)

Ejemplo 290 4-(5-hidroxi-1-(5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



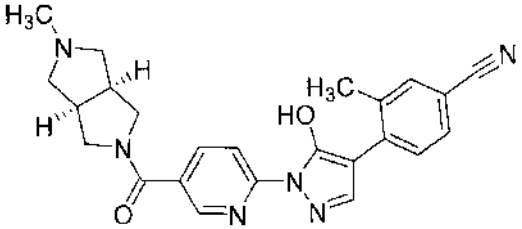
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 284 usando 1-metilpiperazina y ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico para dar una sal de ácido fórmico (22 mg, 0.055 mmol, 43.8 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: 403 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 3,28 - 3,70 (m, 8 H) 7,62 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,90 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H) 8,02 (dd, *J*=8,6, 2,3 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,43 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 8,52 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 12,74 (s a, 1 H).

Ejemplo 291 4-(1-(5-(4-(terc-butil)piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



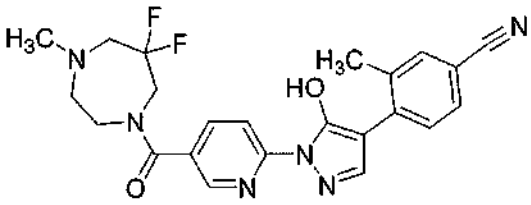
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 284 usando 1-t-butil piperazina y ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico para dar una sal de ácido fórmico (53 mg, 0.119 mmol, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: 445 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,10 (s, 9 H) 2,43 (s, 3 H) 2,71 (s a, 4 H) 3,57 (s a, 4 H) 7,56 - 7,62 (m, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,94 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H) 7,98 - 8,07 (m, 2 H) 8,42 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 8,52 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H) 12,42 (s a, 1 H).

Ejemplo de referencia 292 4-(5-hidroxi-1-(5-((3aR,6aS)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-2-il)- 1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



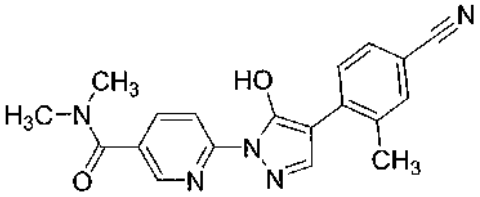
Se combinaron ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico (50 mg, 0.156 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (90 mg, 0.468 mmol) y HOBT (21.09 mg, 0.156 mmol) en DMF (0.8 ml) y se añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.056 ml, 0.468 mmol) y (3aR,6aS)-2-metiloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol (79 mg, 0.624 mmol). Después de 17 horas, la mezcla de reacción se diluyó con DMSO (100 ul) y se purificó por HPLC preparativa (ACN/agua con ácido fórmico) para dar el compuesto del título en forma de una sal de ácido fórmico al 0.63 (60 mg, 0.131 mmol, 84 %) en forma de un sólido de color castaño. MS: 429 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 2,77 (s a, 2 H) 2,91 (s a, 4 H) 3,43 (s a, 2 H) 3,67 (dd, *J*=11,5, 6,4 Hz, 2 H) 7,43 - 7,49 (m, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,94 (dd, *J*=8,7, 2,4 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 8,49 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H) 11,91 (s a, 1 H).

Ejemplo 299 4-(1-(5-(6,6-difluoro-4-metil-1,4-diazepano-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



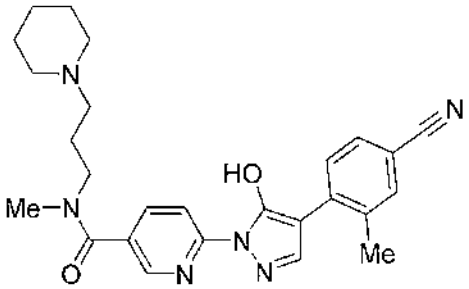
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 292 usando clorhidrato de 6,6-difluoro-1-metil-1,4-diazepano y se purificó por HPLC preparativa (ACN/agua con ácido trifluoroacético) para dar una sal TFA (40 mg, 0.071 mmol, 45.2 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: 453 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 2,54 - 2,78 (m, 2 H) 2,85 - 3,26 (m, 2 H) 3,27 - 3,70 (m, 3 H) 3,71 - 4,30 (m, 4 H) 7,67 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,77 (s a, 1 H) 8,12 (s a, 2 H) 8,29 - 8,53 (m, 1 H) 8,58 (s a, 1 H) 13,22 (s a, 1 H).

Ejemplo de referencia 301 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilnicotinamida



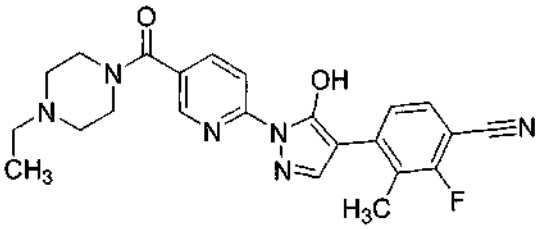
Se combinaron ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico (107 mg, 0.334 mmol), HOBT hidrato (77 mg, 0.501 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (96 mg, 0.501 mmol) en DMF (2 ml), y se añadió trietilamina (0.188 ml, 1.336 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se añadió clorhidrato de dimetilamina (54.5 mg, 0.668 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH (5 ml), agua (5 ml), y se acidificó a pH 5 usando ácido clorhídrico acuoso 1 N, para dar un sólido que se filtró, se lavó con agua, y se secó al vacío para dar el compuesto del título (76.2 mg, 0.219 mmol, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 3,01 (s a, 6 H) 7,65 (dd, *J*=8,08, 1,52 Hz, 1 H) 7,70 - 7,82 (m, 2 H) 8,02 - 8,20 (m, 2 H) 8,37 (s a, 1 H) 8,56 (dd, *J*=2,27, 0,76 Hz, 1 H) 13,11 (s a, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 348,3.

Ejemplo de referencia 303 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)-N-metil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)nicotinamida



Se combinaron ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico (70 mg, 0.219 mmol), HOBT hidrato (50,2 mg, 0.328 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (62.8 mg, 0.328 mmol) en DMF (1 ml), y se añadió trietilamina (0.092 ml, 0.656 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se añadió N-metil-3-(piperidin-1-il)propan-1-amina (0.085 ml, 0.437 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después, la reacción en bruto se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMSO (1 ml) y se purificó a través de HPLC preparativa (acetonitrilo al 25-45 % en agua, con ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título (61.5 mg, 0.134 mmol, 61.4 %) en forma de un sólido de color castaño. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 - 1,49 (m, 1 H) 1,68 (s a, 3 H) 1,82 (s a, 2 H) 1,93 - 2,07 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,88 - 3,15 (m, 7 H) 3,31 - 3,43 (m, 1 H) 3,45 - 3,58 (m, 3 H) 7,65 - 7,87 (m, 3 H) 8,04 - 8,67 (m, 4 H) 9,35 (s a, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 459,3.

Ejemplo 305 4-(1-(5-(4-etilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo



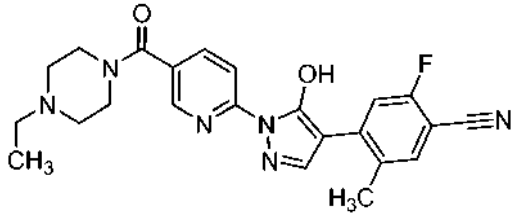
Se combinaron ácido 6-(4-bromo-5-metoxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico (500 mg, 1.677 mmol), 2-fluoro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (876 mg, 3.35 mmol), THF (10.500 ml), y agua (3.50 ml) en un vial para microondas. Se desgasificaron con nitrógeno y después se añadieron [1,1'-bis(di-terc-

butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1093 mg, 1.677 mmol) y carbonato sódico (711 mg, 6.71 mmol). La reacción se desgasificó durante 2 minutos más, después se tapó y se sometió a irradiación por microondas a 110 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EA (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se observó un precipitado en la capa acuosa que se filtró y los sólidos se recogieron para dar ácido 6-(4-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-5-metoxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico (275 mg, 0.781 mmol, 46.5 %) que se secó al vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 353,2.

Se combinaron ácido 6-(4-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-5-metoxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico (106 mg, 0.300 mmol), HOBT hidrato (68,9 mg, 0.450 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (86 mg, 0.450 mmol), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.157 ml) en DMF (1 ml) y se agitó durante 5 min. Después, la mezcla se añadió a 1-etilpiperazina (68.5, 0.600 mmol). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se purificó a través de HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-40 % en agua, con TFA) para dar 4-(1-(5-(4-etilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-metoxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (70 mg, 0.156 mmol, 52 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 449,3.

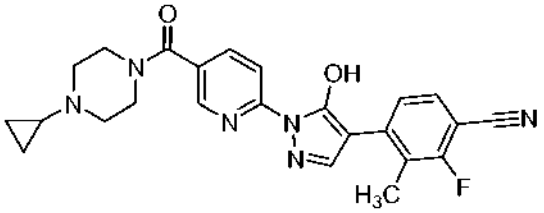
Se combinaron 4-(1-(5-(4-etilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-metoxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (70 mg, 0.156 mmol) y DMA (1561 µl), después se añadió cloruro de litio (66.2 mg, 1.561 mmol) y se calentó a 70 °C durante una noche. La reacción en bruto después se diluyó con DMSO (500 ul) y se purificó a través de HPLC preparativa (acetonitrilo-agua, con TFA) para dar el compuesto del título (24.6 mg, 0.057 mmol, 36.3 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,23 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H) 2,33 (d, *J*=2,27 Hz, 3 H) 3,16 (t, *J*=7,20 Hz, 2 H) 3,24 - 4,06 (m, 8 H) 7,49 - 7,84 (m, 2 H) 8,04 - 8,30 (m, 2 H) 8,43 (s a, 1 H) 8,60 (dd, *J*=2,15, 0,63 Hz, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 435,3.

Ejemplo 306 4-(1-(5-(4-etilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo



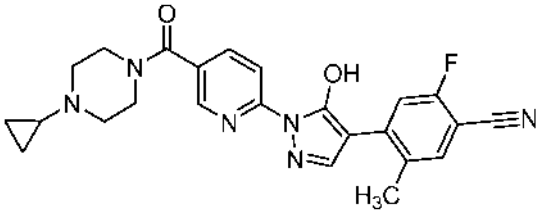
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 305 usando 2-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,24 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 3,17 (c, *J*=7,24 Hz, 2 H) 3,26 - 4,82 (m, 8 H) 7,79 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=11,37 Hz, 1 H) 8,13 (dd, *J*=8,72, 2,15 Hz, 1 H) 8,29 (s a, 1 H) 8,47 (s a, 1 H) 8,60 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 435,3.

Ejemplo 307 4-(1-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 305 usando 1-ciclopropilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,68 (s a, 4 H) 2,33 (d, *J*=2,27 Hz, 3 H) 3,06 (s a, 4 H) 3,55 (s a, 4 H) 7,63 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,70 - 7,85 (m, 1 H) 8,11 (dd, *J*=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 8,23 (s a, 1 H) 8,42 (s a, 1 H) 8,58 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 447,3.

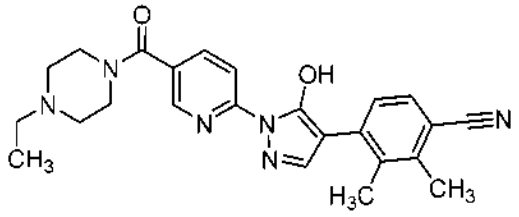
Ejemplo 308 4-(1-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 305 usando 1-ciclopropilpiperazina y 2-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,64 - 1,07 (m, 4

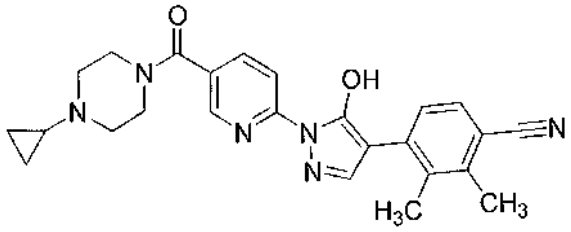
H) 2,42 (s, 3 H) 2,60 - 2,85 (m, 1 H) 3,30 (s a, 4 H) 3,47 - 4,15 (m, 4 H) 7,79 (d, *J*=7,07Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=10,86 Hz, 1 H) 8,13 (dd, *J*=8,72, 2,15 Hz, 1 H) 8,29 (s a, 1 H) 8,47 (s a, 1 H) 8,60 (dd, *J*=2,27, 0,51 Hz, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 447,3.

Ejemplo 309 4-(1-(5-(4-etilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2,3-dimetilbenzonitrilo



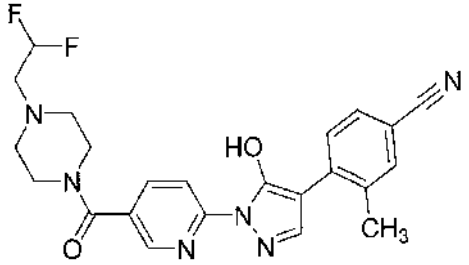
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 305 usando 2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,23 (t, *J*=7,20 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,49 - 2,49 (m, 2 H) 3,16 (d, *J*=7,33 Hz, 3 H) 3,41 (s a, 8 H) 7,44 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,78 - 7,80 (m, 1 H) 8,12 (d, *J*=7,33 Hz, 2 H) 8,47 - 8,63 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 431,3.

Ejemplo 310 4-(1-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2,3-dimetilbenzonitrilo



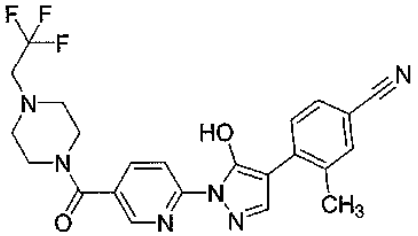
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 305 usando 1-ciclopropilpiperazina y 2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80 (s a, 4 H) 2,30 (s, 3 H) 2,49 (s a, 3 H) 3,32 - 5,12 (m, 8 H) 7,44 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,76 - 8,73 (m, 4 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 443,3.

Ejemplo 311 4-(1-(5-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 301 usando clorhidrato de 1-(2,2-difluoroetil)piperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 2,58 (s a, 4 H) 2,79 (td, *J*=15,66, 4,29 Hz, 2 H) 3,39 - 3,68 (m, 4 H) 5,95 - 6,35 (m, 1 H) 7,67 (d, *J*=8,26 Hz, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 2 H) 8,03 - 8,21 (m, 2 H) 8,53 (m, *J*=2,10, 0,90 Hz, 2 H) 13,13 (s a, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 453,3 minutos.

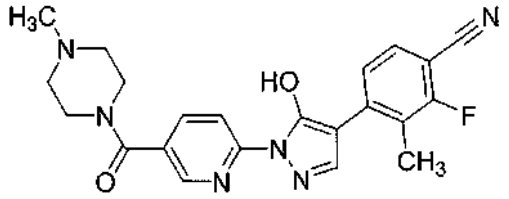
Ejemplo 312 4-(5-hidroxi-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 301 usando diclorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 2,59 - 2,74 (m, 4 H) 3,25 (c, *J*=10,11

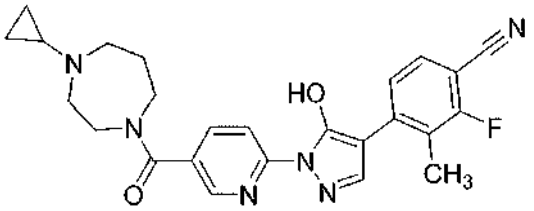
Hz, 2 H) 3,39 - 3,71 (m, 4 H) 7,65 (dd, *J*=8,08, 1,52 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 8,06 (dd, *J*=8,72, 2,15 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,39 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 8,53 (dd, *J*=2,27, 0,76 Hz, 1 H) 12,45 - 13,65 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 471,2.

Ejemplo 322 2-fluoro-4-(5-hidroxi-1-(5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo



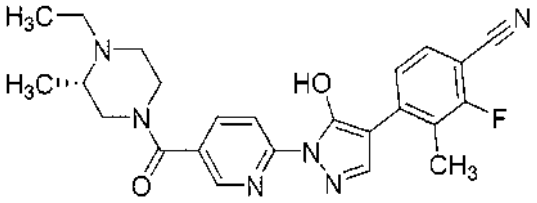
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 301 usando ácido 6-(4-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y 1-metilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,33 (d, *J*=2,53 Hz, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,17 (s, 8 H) 7,63 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 7,70 - 7,79 (m, 1 H) 8,04 - 8,57 (m, 3 H) 8,59 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 421,3.

Ejemplo 323 4-(1-(5-(4-ciclopropil-1,4-diazepano-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo



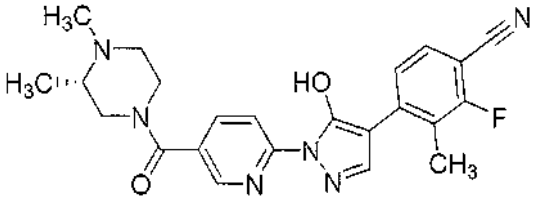
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 301 usando ácido 6-(4-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y 1-ciclopropil-1,4-diazepano. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,66 - 1,06 (m, 4 H) 1,94 - 2,23 (m, 2 H) 2,33 (d, *J*=2,02 Hz, 3 H) 2,81 - 3,07 (m, 1 H) 3,41 - 4,30 (m, 8 H) 7,54 - 7,70 (m, 1 H) 7,75 (t, *J*=7,45 Hz, 1 H) 7,98 - 8,65 (m, 4 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 461,3.

Ejemplo 328 (S)-4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 303 usando ácido 6-(4-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y (S)-1-etil-2-metilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,22 (t, *J*=7,20 Hz, 6 H) 2,33 (d, *J*=2,27 Hz, 3 H) 3,08 - 3,36 (m, 4 H) 3,42 (s a, 2 H) 4,11 - 4,93 (m, 3 H) 7,64 (s a, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 1 H) 7,87 - 8,79 (m, 4 H) 9,53 - 10,44 (m, 1 H) 12,23 - 14,36 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 449,3.

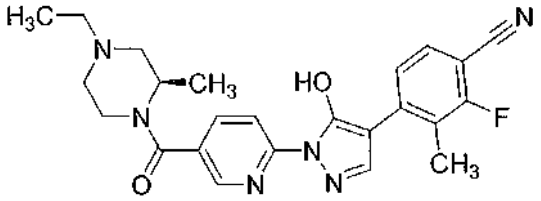
Ejemplo 329 (S)-4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 303 usando ácido 6-(4-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y (S)-1,2-dimetilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ

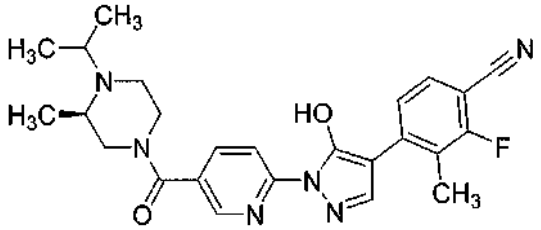
ppm 1,28 (s a, 3 H) 2,33 (d, *J*=2,27 Hz, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,13 - 3,74 (m, 7 H) 7,63 (d, *J*=6,82 Hz, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,90 - 8,67 (m, 4 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 435,3.

Ejemplo 330 (R)-4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo



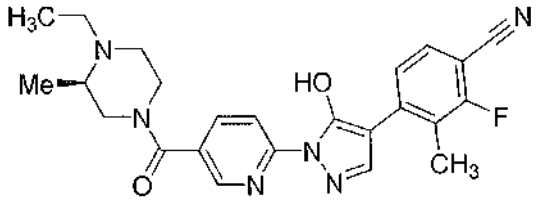
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 303 usando ácido 6-(4-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y (R)-1-etil-3-metilpiperazina y ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,24 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H) 1,38 (d, *J*=7,07 Hz, 3 H) 2,33 (d, *J*=2,53 Hz, 3 H) 2,95 - 3,26 (m, 4 H) 3,34 - 3,55 (m, 2 H) 3,73 - 4,28 (m, 3 H) 7,64 (s a, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,93 - 8,68 (m, 4 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 449,3.

Ejemplo 337 (R)-2-fluoro-4-(5-hidroxi-1-(5-(4-isopropil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



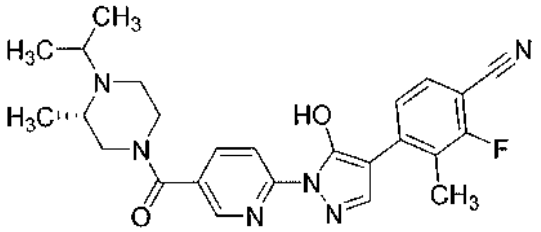
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 303 usando ácido 6-(4-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y (R)-1-isopropil-2-metilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (d, *J*=5,81 Hz, 4 H) 1,30 (d, *J*=6,32 Hz, 5 H) 2,33 (d, *J*=2,27 Hz, 3 H) 2,85 - 3,65 (m, 5 H) 3,89 (s a, 2 H) 4,20 - 4,83 (m, 1 H) 7,64 (s a, 1 H) 7,70 - 7,79 (m, 1 H) 7,93 - 8,77 (m, 4 H) 9,36 - 10,10 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 463,3.

Ejemplo 338 (R)-4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-lH-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo



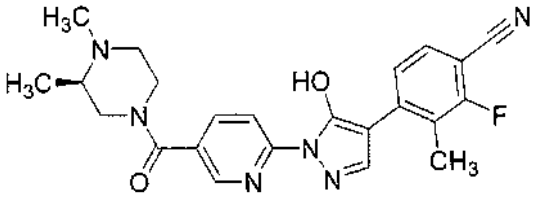
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 303 usando ácido 6-(4-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y (R)-1-etil-2-metilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,22 (m, *J*=7,20, 7,20 Hz, 6 H) 2,33 (d, *J*=2,27 Hz, 3 H) 2,91 - 4,72 (m, 9 H) 7,63 (s a, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 1 H) 7,94 - 8,81 (m, 4 H) 9,52 - 10,21 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 449,3.

Ejemplo 339 (S)-2-fluoro-4-(5-hidroxi-1-(5-(4-isopropil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



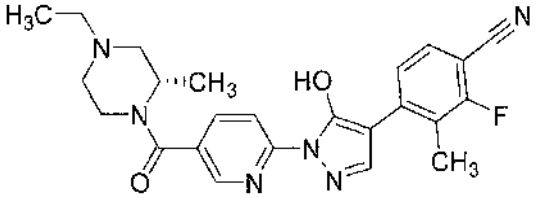
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 303 usando ácido 6-(4-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y (S)-1-isopropil-2-metilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 - 1,50 (m, 9 H) 2,33 (d, *J*=2,53 Hz, 3 H) 2,88 - 3,64 (m, 5 H) 3,89 (s a, 2 H) 4,22 - 4,92 (m, 1 H) 7,53 - 7,69 (m, 1 H) 7,70 - 7,79 (m, 1 H) 7,84 - 8,79 (m, 4 H) 9,49 - 10,25 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 463,3.

Ejemplo 340 (R)-4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo



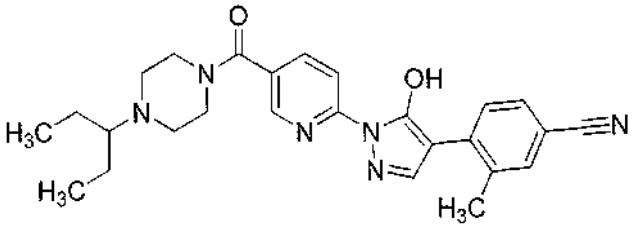
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 303 usando ácido 6-(4-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y (R)-1,2-dimetilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,01 - 1,53 (m, 3 H) 2,33 (d, *J*=2,27 Hz, 3 H) 2,84 (s a, 3 H) 2,93 - 4,70 (m, 7 H) 7,63 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 1 H) 7,88 - 8,77 (m, 4 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 435,3.

Ejemplo 341 (S)-4-(1-(5-4-etil-2-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3 -metilbenzonitrilo



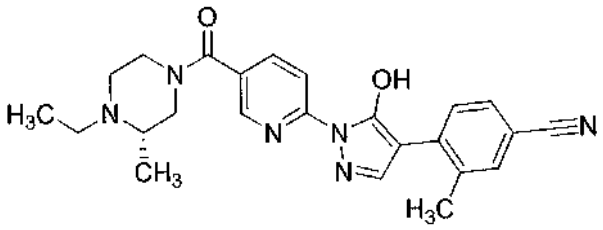
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 303 usando ácido 6-(4-(4-ciano-3-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y (S)-1-etil-3-metilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,24 (t, *J*=7,20 Hz, 3 H) 1,38 (d, *J*=7,07 Hz, 3 H) 2,33 (d, *J*=2,27 Hz, 3 H) 2,68 - 5,32 (m, 9 H) 7,63 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 7,70 - 7,80 (m, 1 H) 7,94 - 8,73 (m, 4 H) 8,97 - 10,49 (m, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 449,3.

Ejemplo 369 4-(5-hidroxi-1-(5-(4-(pentan-3-il)piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



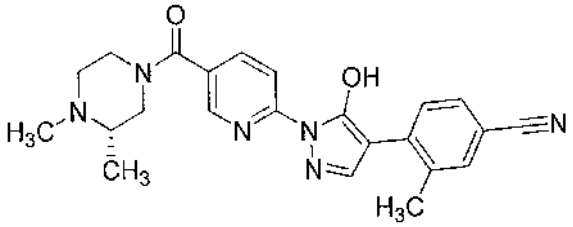
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 112 usando ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y 1-(pentan-3-il)piperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (t, *J*=7,33 Hz, 6 H) 1,29 (dt, *J*=14,08, 6,98 Hz, 2 H) 1,47 (dt, *J*=14,08, 6,98 Hz, 2 H) 2,26 (t, *J*=6,57 Hz, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,56 (s a, 4 H) 3,37 - 3,48 (m, 2 H) 3,62 (s a, 2 H) 7,64 (dd, *J*=8,08, 1,52 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,82 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 8,05 (dd, *J*=8,59, 2,27 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,39 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 8,53 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H) 12,82 (s a, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 459,3.

Ejemplo 370 (S)-4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



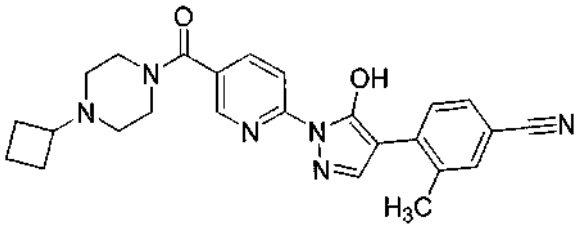
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 112 usando ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y (S)-1-etil-2-metilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 - 1,19 (m, 6 H) 2,42 (s, 3 H) 2,47 (s a, 1 H) 2,52 - 2,59 (m, 1 H) 2,62 - 2,76 (m, 1 H) 2,77 - 2,98 (m, 2 H) 3,06 (d, *J*=10,61 Hz, 1 H) 3,35 (s a, 1 H) 3,46 - 3,75 (m, 1 H) 4,05 (s a, 1 H) 7,60 (dd, *J*=7,96, 1,64 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 8,01 (dd, *J*=8,72, 2,15 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,43 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 8,51 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H) 11,83 - 12,92 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 431,3.

Ejemplo 372 (S)-4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



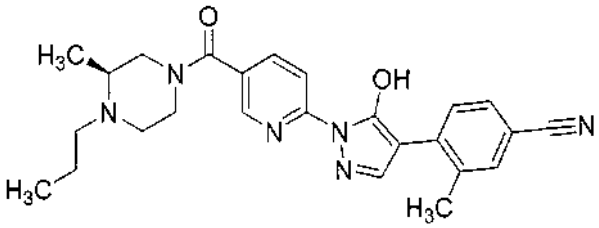
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 112 usando ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y diclorhidrato de (S)-1,2-dimetilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (s a, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 2,90 (s a, 1 H) 3,04 (s a, 1 H) 3,26 (s a, 2 H) 3,41 - 3,57 (m, 1 H) 3,73 (d, *J*=17,68 Hz, 1 H) 4,29 (s a, 1 H) 7,59 (dd, *J*=8,08, 1,52 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,72 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 8,03 (dd, *J*=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,35 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,51 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H) 12,09 (s a, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 417,3.

Ejemplo 373 4-(1-(5-(4-ciclobutilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



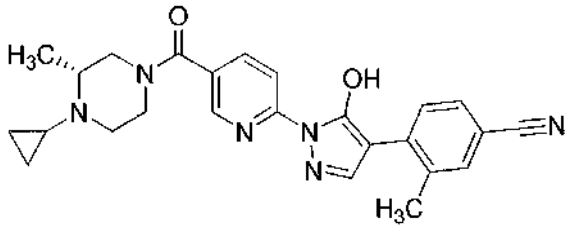
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 112 usando ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y 1-ciclobutilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,58 - 1,71 (m, 2 H) 1,76 -1,90 (m, 2 H) 1,90 - 2,07 (m, 2 H) 2,37 (s a, 4 H) 2,42 (s, 3 H) 2,83 (quin, *J*=7,71 Hz, 1 H) 3,44 (d, *J*=7,07 Hz, 2 H) 3,64 (s a, 2 H) 7,63 (dd, *J*=7,96, 1,64 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,84 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 8,03 (dd, *J*=8,59, 2,27 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,40 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 8,52 (dd, *J*=2,27, 0,76 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 443,3.

Ejemplo 374 (S)-4-(5-hidroxi-1-(5-(3-metil-4-propilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



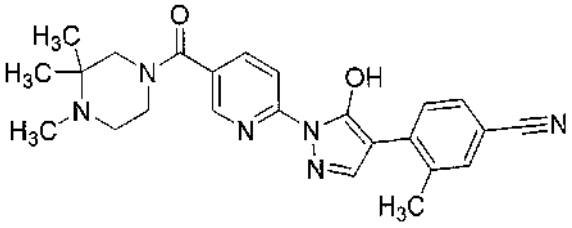
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 112 usando ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y diclorhidrato de (S)-2-metil-1-propilpiperazina. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (t, *J*=7,32 Hz, 3 H) 0,90 - 1,15 (m, 3 H) 1,35 - 1,56 (m, 2 H) 2,31 - 2,41 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,58 - 2,73 (m, 2 H) 2,81 - 3,01 (m, 1 H) 3,02 - 3,17 (m, 2 H) 3,44 - 3,65 (m, 1 H) 4,02 (s a, 1 H) 7,62 (dd, *J*=8,05, 1,71 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=0,98 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H) 8,03 (dd, *J*=8,54, 2,20 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,41 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H) 8,52 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 445,3.

Ejemplo 375 (R)-4-(1-(5-(4-ciclopropil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



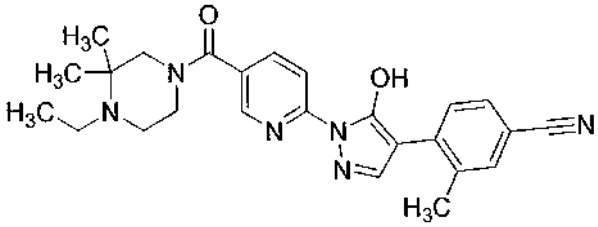
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 112 usando ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y diclorhidrato de (R)-1-ciclopropil-2-metilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,26 (s a, 1 H) 0,36 - 0,51 (m, 2 H) 0,61 (d, *J*=5,56 Hz, 1 H) 0,93 - 1,29 (m, 3 H) 1,65 (s a, 1 H) 2,16 - 2,40 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,58 (s a, 1 H) 2,75 - 3,03 (m, 2 H) 3,15 (s a, 1 H) 3,43 - 3,59 (m, 1 H) 4,09 (s a, 1 H) 7,66 (d, *J*=8,32 Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 8,06 (dd, *J*=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,38 (s a, 1 H) 8,53 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 443,3.

Ejemplo 377 4-(5-hidroxi-1-(5-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



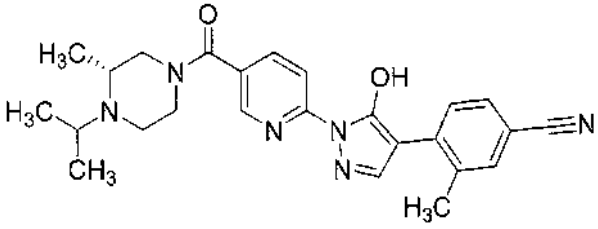
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 112 usando ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y 1,2,2-trimetilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 (s a, 6 H) 2,20 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 2,60 (t, *J*=5,05 Hz, 2 H) 2,97 - 3,72 (m, 4 H) 7,53 (dd, *J*=8,08, 1,52 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,93 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,36 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 8,43 (s a, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 431,3.

Ejemplo 378 4-(1-(5-(4-etil-3,3-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



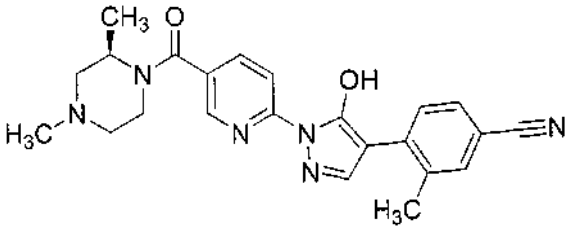
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 112 usando ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y 1-etilo,2,2-dimetilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ ppm 0,79 - 1,20 (m, 9 H) 2,36 - 2,48 (m, 5 H) 2,59 (d, *J*=6,06 Hz, 2 H) 3,15 (s a, 1 H) 3,44 (s a, 2 H) 3,69 (s a, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 7,60 - 7,63 (m, 1 H) 7,63 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,01 (s a, 2 H) 8,42 (s a, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 445,3.

Ejemplo 379 (R)-4-(5-hidroxi-1-(5-(4-isopropil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



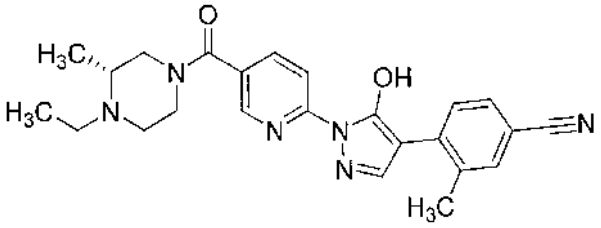
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 112 usando ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y (R)-1-isopropil-2-metilpiperazina. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,93 (s a, 3 H) 1,01 (s a, 2 H) 1,16 (s a, 5 H) 2,43 (s, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,61 (d, *J*=12,20 Hz, 1 H) 2,75 - 2,98 (m, 1 H) 3,07 (s a, 1 H) 3,29 (s a, 2 H) 4,39 (s a, 1 H) 7,47 - 7,62 (m, 3 H) 7,68 (s, 1 H) 7,95 - 8,11 (m, 2 H) 8,44 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 445,3.

Ejemplo 385 (R)-4-(1-(5-(2,4-dimetil piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



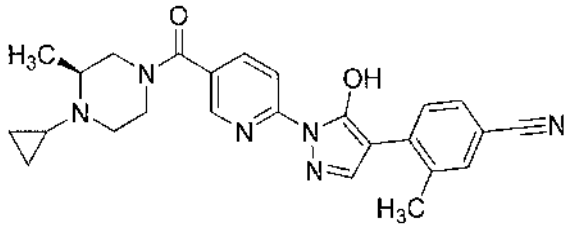
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 74 usando ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y diclorhidrato de (R)-1,3-dimetilpiperazina para dar una sal TFA. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (d, *J*=7,07 Hz, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 3,09 (s a, 1 H) 3,23 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 3,41 (s a, 3 H) 3,67 - 4,42 (m, 1 H) 4,42 - 5,15 (m, 1 H) 7,67 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H) 7,72 - 7,81 (m, 2 H) 8,10 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 8,19 (s a, 1 H) 8,33 - 8,62 (m, 2 H) 9,98 (s a, 1 H) 13,20 (s a, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 417,3.

Ejemplo 388 (R)-4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



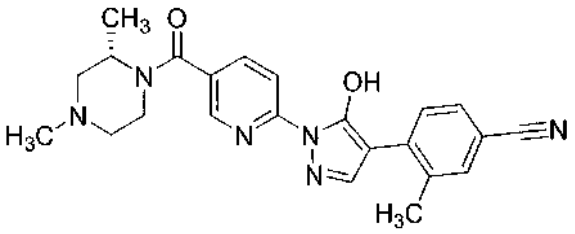
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 112 usando ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y (R)-1-etil-2-metilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (m, *J*=7,20, 7,20 Hz, 6 H) 2,36 (s, 3 H) 2,39 (s a, 1 H) 2,45 - 2,52 (m, 1 H) 2,53 - 2,68 (m, 1 H) 2,71 - 2,90 (m, 2 H) 2,99 (s a, 1 H) 3,41 - 3,66 (m, 1 H) 3,97 (s a, 1 H) 7,53 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,84 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J*=7,79 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,36 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 8,44 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 431,3.

Ejemplo 389 (S)-4-(1-(5-(4-ciclopropil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



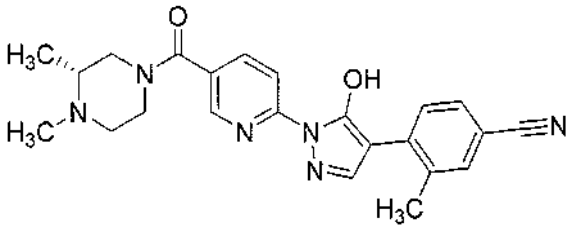
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 112 usando ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y diclorhidrato de (S)-1-ciclopropil-2-metilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,09 - 0,71 (m, 4 H) 0,87 - 1,23 (m, 3 H) 3,43 (s a, 1 H) 2,36 (s, 3 H) 2,48 - 2,65 (m, 1 H) 2,72 - 3,14 (m, 3 H) 3,43 (s a, 2 H) 4,05 (s a, 1 H) 7,59 (d, *J*=7,64 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,70 (s a, 1 H) 8,00 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 8,09 (s a, 1 H) 8,34 (s a, 1 H) 8,44 - 8,50 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 443,3.

Ejemplo 391 (S)-4-(1-(5-(2,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



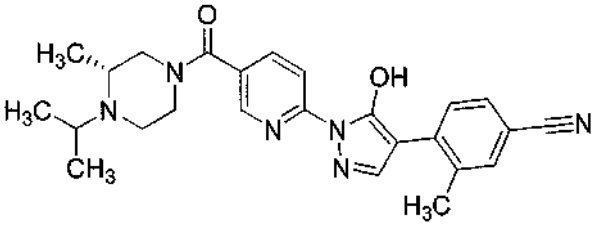
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 74 usando ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y (S)-1,3-dimetilpiperazina para dar una sal TFA. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (d, *J*=7,33 Hz, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,09 (s a, 1 H) 3,22 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 3,28 - 3,93 (m, 3 H) 3,93 - 5,17 (m, 2 H) 7,67 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,71 - 7,86 (m, 2 H) 8,02 - 8,30 (m, 2 H) 8,57 (d, *J*=2,02 Hz, 2 H) 9,78 (s a, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 417,3.

Ejemplo 392 (R)-4-(1-(5-(3,4-dimetil piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



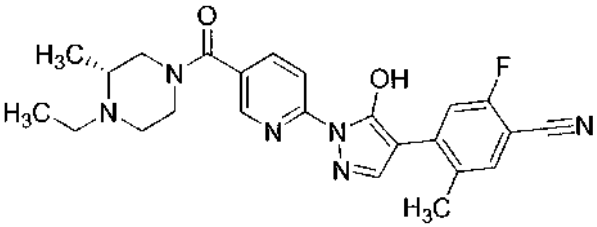
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 74 usando ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y diclorhidrato de (R)-1,2-dimetilpiperazina para dar una sal TFA. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,28 (s a, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,85 (s a, 3 H) 2,91 - 3,11 (m, 1 H) 3,12 - 3,63 (m, 4 H) 3,63 - 4,81 (m, 2 H) 7,67 (dd, *J*=8,08, 1,26 Hz, 1 H) 7,71 - 7,87 (m, 2 H) 8,02 - 8,30 (m, 2 H) 8,32 - 8,64 (m, 2 H) 9,92 - 10,48 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 417,3.

Ejemplo 393 (S)-4-(5-hidroxi-1-(5-(4-isopropil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3 - metilbenzonitrilo



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 112 usando ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y (S)-1-isopropil-2-metilpiperazina para dar una sal TFA. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 - 1,51 (m, 9 H) 2,43 (s, 3 H) 2,88 - 3,28 (m, 2 H) 3,28 - 3,66 (m, 2 H) 3,90 (s a, 2 H) 4,61 (s a, 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 1 H) 7,71 - 7,82 (m, 2 H) 8,08 - 8,39 (m, 2 H) 8,63 (s, 2 H) 9,80 (s a, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 445,3.

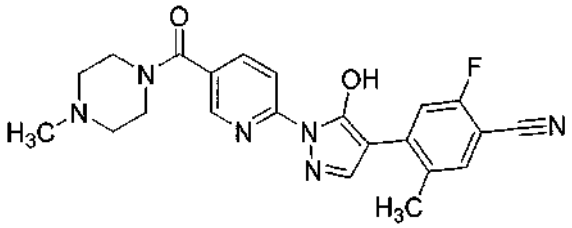
Ejemplo 395 (R)-4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo



El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 112 usando ácido 6-(4-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y (R)-1-etil-2-metilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (t, *J*=7,20 Hz, 6 H) 2,33 (s, 3 H) 2,65 - 2,79 (m, 2 H) 2,88 - 3,02 (m, 2 H) 3,06 (d, *J*=10,86 Hz, 1 H) 3,10 -

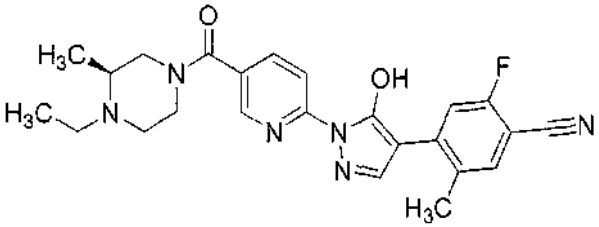
3,21 (m, 1 H) 3,39 (s a, 1 H) 3,57 - 4,21 (m, 2 H) 7,52 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,84 - 7,92 (m, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,23 (d, *J*=13,14 Hz, 1 H) 8,37 - 8,50 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 449,3.

Ejemplo 396 2-fluoro-4-(5-hidroxi-1-(5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilbenzonitrilo



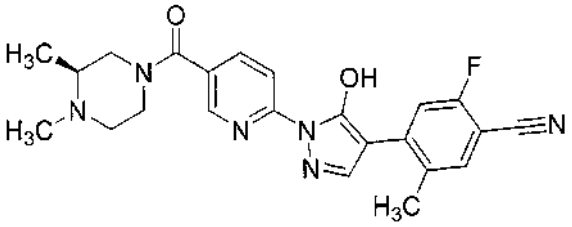
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 74 usando ácido 6-(4-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y 1-metilpiperazina para dar una sal TFA. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,26 (d, *J*=17,18 Hz, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,85 (s a, 3 H) 3,21 (s a, 1 H) 3,34 (s a, 1 H) 3,40 - 3,74 (m, 2 H) 7,80 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 8,13 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 8,30 (s a, 1 H) 8,49 (s a, 1 H) 8,56 - 8,65 (m, 1 H) 9,85 - 10,51 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 421,3.

Ejemplo 397 (S)-4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo



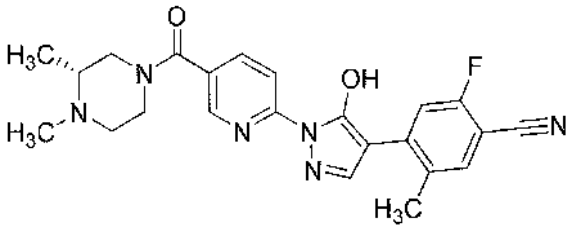
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 112 usando ácido 6-(4-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y (S)-1-etil-2-metilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DM*SO-d$_6$)* δ ppm 0,95 - 1,30 (m, 6 H) 2,41 (s, 3 H) 2,79 (dt, *J*=12,95, 6,54 Hz, 2 H) 2,94 - 3,10 (m, 2 H) 3,13 (d, *J*=11,37 Hz, 1 H) 3,23 (dd, *J*=13,14, 8,34 Hz, 1 H) 3,46 (s a, 1 H) 3,61 - 4,25 (m, 2 H) 7,59 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 7,91 - 8,00 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,30 (d, *J*=13,14 Hz, 1 H) 8,45 - 8,57 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 449,3.

Ejemplo 400 (S)-4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo



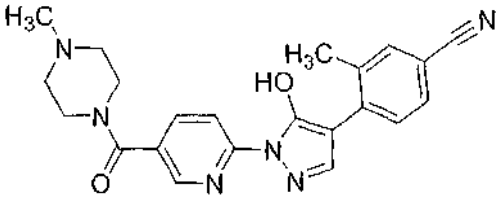
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 74 usando ácido 6-(4-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y (S)-1,2-metilpiperazina para dar una sal TFA. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 - 1,47 (m, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,85 (s a, 3 H) 3,07 - 3,71 (m, 5 H) 3,74 - 4,10 (m, 1 H) 4,57 (s a, 1 H) 7,80 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 8,13 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 8,30 (s a, 1 H) 8,49 (s a, 1 H) 8,60 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H) 9,87 - 10,44 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 435,3.

Ejemplo 401 (R)-4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo



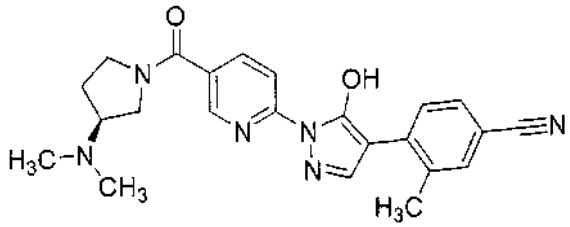
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 74 usando ácido 6-(4-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico y (R)-1,2-metilpiperazina para dar una sal TFA. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 - 1,53 (m, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,85 (s a, 3 H) 3,09 - 3,41 (m, 3 H) 3,42 - 3,73 (m, 2 H) 3,75 - 4,09 (m, 1 H) 4,55 (s a, 1 H) 7,80 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 8,13 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 8,30 (s a, 1 H) 8,49 (s a, 1 H) 8,60 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H) 9,83 - 10,45 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 435,3.

Ejemplo 408 4-(5-hidroxi-1-(5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



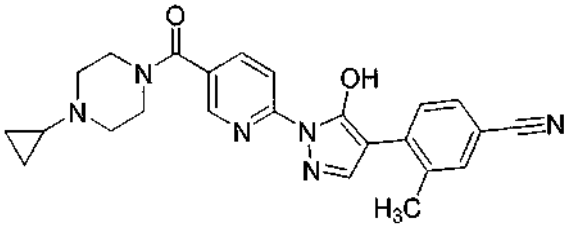
Se combinaron EDC (599 mg, 3.12 mmol), HOBT (211 mg, 1.561 mmol) y ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico (500 mg, 1.561 mmol) en DMF (10 ml) y se añadieron 1-metilpiperazina (519 µl, 4.68 mmol) y DIPEA (818 µl, 4.68 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (ACN al 15-40 % en agua en condiciones básicas) para dar la base libre, que se suspendió en acetonitrilo (28 ml) y se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 N (2.341 ml, 2.341 mmol). La mezcla turbia resultante se calentó hasta que se aclaró y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se enfrió a 0 °C y se filtró de nuevo. El filtrado se diluyó con éter etílico (10 ml) para dar un sólido y la mezcla se calentó hasta que todos los sólidos se disolvieron, y después se enfrió a temperatura ambiente para dar un sólido. La mezcla se enfrió a 0 °C y se filtró, y el sólido se secó al vacío a 80 °C durante 1 hora para dar el compuesto del título en forma de una sal clorhidrato (94 mg, 13.7 %) en forma de un sólido de color rosa claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 2,79 (s, 3 H) 3,16 (s a, 4 H) 3,64 - 4,57 (m, 4 H) 7,67 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,78 (s a, 1 H) 8,12 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 8,21 (s a, 1 H) 8,51 (s a, 1 H) 8,57 - 8,61 (m, 1 H); ESI-MS m/z $(M+H)^+$ calculado para $C_{22}H_{22}N_6O_2$, 403,18; encontrado 403,2.

Ejemplo de referencia 412 (S)-4-(1-(5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



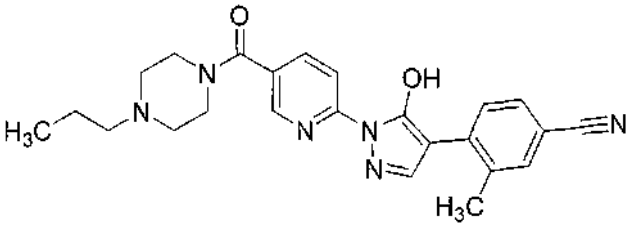
Se combinaron ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico (50.0 mg, 0.156 mmol), (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (26.7 mg, 0.234 mmol), y clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (44.9 mg, 0.234 mmol) en DMF (1561 µl). Se añadieron HOBT (35.9 mg, 0.234 mmol) y DIPEA (136 µl, 0.781 mmol). La reacción se dejó en agitación durante una noche. Después, se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N (21 ml), y después la mezcla de reacción se purificó usando HPLC preparativa eluyendo con ácido fórmico al 0.1 % en agua y acetonitrilo al 5-30 % para dar el compuesto del título (30 mg, 0.072 mmol, 46.1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,78 - 1,88 (m, 1 H) 2,24 (s a, 3 H) 2,36 (s a, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,88 - 3,05 (m, 2 H) 3,59 - 3,81 (m, 4 H) 7,58 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,95 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,11 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 8,43 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H); ESI-MS m/z $(M+H)^+$ calculado para $C_{23}H_{24}N_6O_2$, 417,20; encontrado 417,5.

Ejemplo 414 4-(1-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



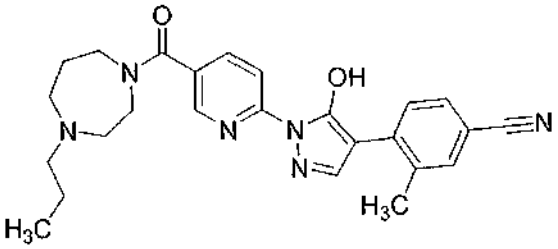
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 412 usando 1-ciclopropilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,30 - 0,38 (m, 2 H) 0,39 - 0,48 (m, 2 H) 1,64 - 1,72 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,52 - 2,69 (m, 4 H) 3,58 (s a, 4 H) 7,61 - 7,68 (m, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,82 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 8,04 (dd, *J*=8,59, 2,27 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,39 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 8,52 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $(M+H)^+$ calculado para $C_{24}H_{24}N_6O_2$, 429,20; encontrado 429,5.

Ejemplo 415 4-(5-hidroxi-1-(5-(4-propilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo



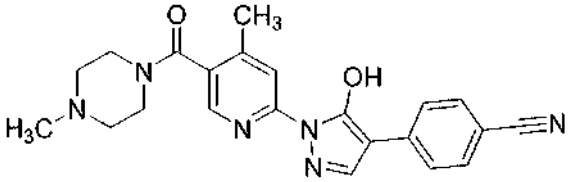
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 412 usando dibromhidrato de 1-propilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H) 1,53 (dc, *J*=15,09, 7,43 Hz, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,53 - 2,60 (m, 2 H) 2,74 (s a, 4 H) 3,63 (s a, 4 H) 7,60 - 7,65 (m, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,83 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 8,05 (dd, *J*=8,59, 2,27 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,39 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 8,54 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $(M+H)^+$ calculado para $C_{24}H_{26}N_6O_2$, 431,21; encontrado 431,5.

Ejemplo 424 4-(5-hidroxi-1-(5-(4-propil-1,4-diazepano-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo



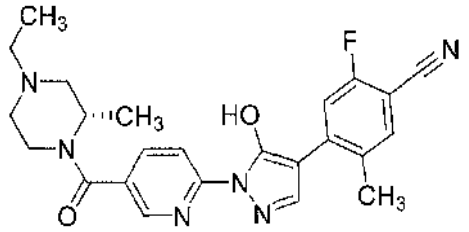
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 412 usando 1-propil-1,4-diazepano. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 - 0,94 (m, 3 H) 1,42 - 1,59 (m, 2 H) 1,89 (s a, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,56 (s a, 1 H) 2,72 (s a, 1 H) 2,78 - 2,97 (m, 3 H) 3,04 (s a, 1 H) 3,50 (s a, 2 H) 3,65 (s a, 1 H) 3,73 (s a, 1 H) 7,52 - 7,59 (m, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,89 - 8,06 (m, 3 H) 8,45 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 8,49 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $(M+H)^+$ calculado para $C_{25}H_{28}N_6O_2$, 445,23; encontrado 445,5.

Ejemplo 430 4-(5-hidroxi-1-(4-metil-5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)benzonitrilo



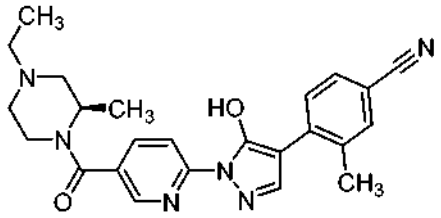
El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo de referencia 412 usando ácido 6-(4-(4-cianofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)-4-metilnicotínico y 1-metilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 2,82 (s, 3 H) 4,02 (s a, 4 H) 4,56 (s a, 4 H) 7,79 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 8,12 (s a, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,59 (s a, 2 H); ESI-MS m/z $(M+H)^+$ calculado para $C_{22}H_{22}N_6O_2$, 403,18; encontrado 403,3.

Ejemplo 433 (S)-4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo



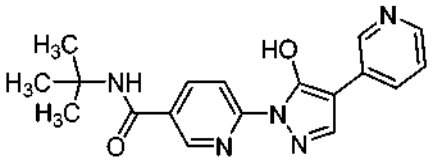
Se combinaron ácido 6-(4-(4-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico (100 mg, 0.296 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (47.9 mg, 0.355 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (68.0 mg, 0.355 mmol), DMF (Volumen: 591 µl), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (258 µl, 1.478 mmol). La solución de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió diclorhidrato de (S)-1-etil-3-metilpiperazina (65.4 mg, 0.325 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución preparada previamente de agua:etanol (1:1, 5 ml). La reacción se acidificó a pH 5 usando HCl 1 N. La solución se dejó en agitación lentamente a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se filtró y los sólidos se lavaron con agua:etanol (1:1, 2 ml), después se secaron sobre el papel de filtro. Los sólidos de color blanco se recogieron y se secaron adicionalmente al vacío. Los sólidos secos se recogieron hasta en 10 volúmenes de agua:etanol (1:1) y se agitaron a reflujo hasta que la solución fue casi completamente translúcida. La solución caliente se filtró, después se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se agitó lentamente a temperatura ambiente durante una noche para dar los sólidos. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua:etanol (1:1,2 ml), se secaron parcialmente sobre papel de filtro, después se secaron al vacío para dar el compuesto del título (57.9 mg, 0.129 mmol, rendimiento del 43.7 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (t, *J*=7,20 Hz, 3 H) 1,30 (d, *J*=6,82 Hz, 3 H) 2,14 - 2,28 (m, 1 H) 2,31 - 2,45 (m, 4 H) 2,53 - 2,60 (m, 2 H) 2,81 - 3,06 (m, 2 H) 3,13 - 3,43 (m, 2 H) 4,08 - 4,62 (m, 1 H) 7,64 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 7,96 (dd, *J*=8,84, 2,27 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,19 (d, *J*=12,63 Hz, 1 H) 8,43 - 8,52 (m, 2 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 449,3, tiempo de retención: 0,79 minutos.

Ejemplo 434 (R)-4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



Se combinaron ácido 6-(4-(4-ciano-2-metilfenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)nicotínico (100 mg, 0.312 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (50.6 mg, 0.375 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (71.8 mg, 0.375 mmol), DMF (Volumen: 624 µl), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (273 µl, 1.561 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió diclorhidrato de (R)-1-etil-3-metilpiperazina (69.1 mg, 0.343 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se diluyó con una solución preparada previamente de agua:etanol (1:1, 10 ml). La reacción se acidificó a pH 5 usando HCl 1 N y se dejó agitar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se filtró y los sólidos se lavaron con agua:etanol (1:1,2 ml), después se secaron sobre el papel de filtro. Los sólidos de color blanco se recogieron y se secaron adicionalmente al vacío. Los sólidos se recogieron en 10 volúmenes de agua: etanol (1:1) y se agitaron a reflujo hasta que la solución fue casi completamente translúcida. La solución caliente se filtró, después se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se agitó lentamente a temperatura ambiente durante una noche para dar los sólidos. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua: etanol (1:1, 2 ml), se secaron parcialmente sobre papel de filtro, después se recogieron y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (67.7 mg, 0.157 mmol, rendimiento del 50.4 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,01 (s, 3 H) 1,21 - 1,37 (m, 3 H) 1,92 - 2,06 (m, 1 H) 2,09 - 2,21 (m, 1 H) 2,42 (s, 5 H) 2,67 - 2,99 (m, 2 H)3,05 - 4,61 (m, 3 H) 7,61 (dd, *J*=8,08, 1,52 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,86 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 8,00 (dd, *J*=8,59, 2,27 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,40 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 8,49 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 431,3, tiempo de retención: 0,80 minutos.

Ejemplo R1 N-terc-butil-6-(5-oxo-4-piridin-3-il-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida



Se preparó la base libre del compuesto del Ejemplo 18 del documento US 2010/0093803. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 1,40 - 1,44 (m, 1 H) 7,40 (dd, *J*=7,83, 4,80 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,30 (d, *J*=6,82 Hz, 1 H) 8,35-8,44 (m, 2 H) 8,55 (s a, 1 H) 8,78 - 8,93 (m, 1 H) 9,13 (s a, 1 H) 13,29 (s a, 1 H), ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 337,4.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en solitario o en forma de una composición farmacéutica. En la práctica, los compuestos de la invención se administran usualmente en forma de composiciones farmacéuticas, es decir, en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. La proporción y la naturaleza de cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable se determinan por las propiedades del compuesto seleccionado de la invención, la ruta de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden: un compuesto de la invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Al realizar el tratamiento de un paciente que necesita dicho tratamiento, un compuesto de la invención puede administrarse en cualquier forma y vía que haga que el compuesto sea biodisponible. Los compuestos de la invención se pueden administrar por una variedad de rutas, incluyendo por vía oral, en particular mediante comprimidos y cápsulas. Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía parenteral, más particularmente por inhalación, por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, transdérmica, intranasal, rectal, vaginal, ocular, tópica, sublingual y bucal, intraperitoneal, intraadiposa, intratecal y mediante administración local, por ejemplo, mediante catéter o stent.

Un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente la forma y vía de administración apropiadas dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o afección a tratar, la etapa del trastorno o afección, y otras circunstancias relevantes. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar al paciente, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, sellos, papeles, grageas, obleas, elixires, ungüentos, parches transdérmicos, aerosoles, inhalantes, supositorios, soluciones y suspensiones.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica e incluyen al menos uno de los compuestos de la invención como principio activo. La cantidad de un compuesto de la presente invención puede variarse dependiendo de su forma particular y puede estar convenientemente entre el 1 % y aproximadamente 50 % del peso de la forma de dosis unitaria. La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a los usados típicamente en la preparación de composiciones farmacéuticas y deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas. Por lo general, son un material sólido, semisólido o líquido que en conjunto puede servir como vehículo o medio para el principio activo.

Algunos ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences y en el Handbook of Pharmaceutical Excipients e incluyen diluyentes, vehículos, portadores, bases de ungüentos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, emolientes, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, bases de gel, matrices de liberación sostenida, agentes estabilizantes, conservantes, disolventes, agentes de suspensión, tampones, emulsionantes, colorantes, propulsores, agentes de revestimiento, y otros.

Las presentes composiciones farmacéuticas se formulan preferiblemente en una forma de dosis unitaria, conteniendo cada dosis típicamente de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de la invención. La expresión "forma de dosis unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta que contiene una cantidad predeterminada de principio activo, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado, mediante la cual se usa una o más a lo largo del régimen de dosificación para producir el efecto terapéutico deseado. Se puede tomar una o más "formas de dosis unitarias" para afectar a la dosis de tratamiento, típicamente en una planificación diaria.

En una variación particular, la composición es una composición farmacéutica adaptada para administración oral, tal como un comprimido o una cápsula o una formulación líquida, por ejemplo, una solución o suspensión, adaptada para administración oral. En aún otra variación particular, la composición farmacéutica es una formulación líquida adaptada para administración parenteral.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de una o más isoformas de PHD, y como tales son útiles en el tratamiento y prevención de afecciones asociadas con HIF.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de afecciones asociadas con HIF, que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una

cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En otra realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso como un medicamento. Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de PHD para una diversidad de sujetos (por ejemplo, seres humanos, mamíferos no humanos y no mamíferos).

Como se usa en el presente documento, los términos "afección", "trastorno", y "enfermedad" se refieren a cualquier estado insalubre o anormal. La expresión "afecciones asociadas con HIF" incluye afecciones, trastornos, y enfermedades en las que la inhibición de PHD proporciona un beneficio terapéutico, tal como condiciones hipóxicas, incluyendo trastornos cardiovasculares, trastornos hematológicos, trastornos pulmonares, trastornos renales, trastornos cerebrales y cáncer.

Los términos "hipoxia" e "hipóxico" se refieren a niveles de oxígeno por debajo de lo normal y pueden conducir a la disfunción celular e incluso a la muerte celular. La hipoxia puede ser el resultado de disminución del flujo sanguíneo, insuficiencia de oxígeno en la sangre, disminución de la capacidad de la sangre para transportar oxígeno, y varias otras causas. La expresión "afección hipóxica" incluye, pero sin limitación, afecciones isquémicas (hipoxia isquémica). El término "isquemia" se refiere a un suministro deficiente de sangre a una célula, tejido u órgano y se asocia con una reducción del oxígeno administrado a los tejidos.

Dado que el corazón, el cerebro y el riñón son especialmente sensibles al estrés hipóxico, los inhibidores de PHD son útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares, tal como eventos isquémicos, trastornos hematológicos, tal como anemia, y trastornos renales.

La isquemia puede surgir debido a la circulación reducidas, tal como ictus, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, aterosclerosis, y formación de un trombo en una arteria o vena, obstrucción de una arteria o vena por un émbolo, cierre vascular debido a otras causas. Dichas afecciones pueden reducir el flujo sanguíneo, producir un estado de hipoperfusión en un órgano o tejido, o bloquear el flujo sanguíneo por completo.

Otras afecciones que pueden conducir a isquemia incluyen daño tisular debido a trauma o lesión, tal como, por ejemplo, lesión de la médula espinal; infección vírica. La expresión "afecciones asociadas con HIF" incluye la expresión "afecciones isquémicas" que se refiere a afecciones o eventos que están asociados o dan como resultado isquemia. Por lo tanto, la expresión "afecciones asociadas con HIF" incluye afecciones asociadas o que dan como resultado isquemia incluyendo, pero sin limitación, un evento seleccionado del grupo que consiste en embolia pulmonar, hipoxia perinatal, choque circulatorio incluyendo, por ejemplo, hemorrágico, séptico, cardiogénico, etc.; mal de montaña, insuficiencia respiratoria aguda, infarto intestinal, insuficiencia renal aguda, lesión por reperfusión de isquemia renal, aterosclerosis, insuficiencia venosa crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis cardíaca, diabetes, degeneración macular, apnea del sueño, enfermedad de Raynaud, esclerosis sistémica, enfermedad arterial oclusiva, ataques isquémicos transitorios, hepatopatía alcohólica crónica, insuficiencia renal crónica, trastornos vasculares periféricos, úlceras, quemaduras, heridas crónicas, y similares. La isquemia también puede producirse cuando las personas se someten a anestesia general, y pueden causar daño tisular en los órganos preparados para el trasplante.

Otra realización es un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de afecciones isquémicas. En particular, la presente invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de infartos de miocardio, incluido el infarto agudo de miocardio.

La presente invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda. La presente invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva. La presente invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de la exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva con y sin infarto agudo de miocardio. La presente invención también proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de ictus. La presente invención también proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de lesión renal aguda de etiología isquémica y no isquémica.

La hipoxia es resultado del contenido reducido de oxígeno en la sangre debido a trastornos pulmonares (hipoxia hipóxica) tales como EPOC, neumonía grave, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, y similares. La hipoxia también es consecuencia de afecciones anémicas (hipoxia anémica) tal como úlceras gástricas o duodenales, enfermedad hepática o renal, trombocitopenia o trastornos de la coagulación sanguínea, cáncer u otras enfermedades crónicas, quimioterapia contra el cáncer y otras intervenciones terapéuticas que producen anemia, y similares, disminución de la concentración de hemoglobina o glóbulos rojos, y mal de altura, y similares.

La expresión "afecciones asociadas con HIF" incluye específicamente, pero sin limitación, EPOC. La expresión "afecciones asociadas con HIF" incluye trastornos pulmonares específicamente, pero sin limitación, enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas tales como neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial habitual, fibrosis pulmonar descamativa, neumonía organizada criptogénica, neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial no específica, bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial, neumonía organizada criptogénica, neumonía intersticial linfocítica, neumonitis por hipersensibilidad, y

disminución de la función pulmonar por lupus, sarcoidosis, sarcoidosis, granulomatosis de Wegner, radiación del tórax, y ciertos medicamentos, por ejemplo, amiodarona, bleomicina, busulfán, metotrexato y nitrofurantoína.

El término "anemia" se refiere a cualquier reducción en el número de glóbulos rojos y/o en el nivel de hemoglobina en la sangre en relación con los niveles sanguíneos normales.

La expresión "afecciones asociadas con HIF" incluye anemia, e incluye específicamente, pero sin limitación, anemia inducida por quimioterapia (tal como el tratamiento con regímenes de fármacos antivirales para VIH y hepatitis), anemia de enfermedad crónica, anemia asociada con afecciones del cáncer, anemia resultante del tratamiento para el cáncer, anemias de trastornos inmunes crónicos tales como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus, menstruación, deficiencias de procesamiento de hierro, enfermedad renal aguda o crónica, infecciones, inflamación, irradiación, toxinas, diabetes, infección debido a, por ejemplo, virus, bacterias y/o parásitos, la anemia puede asociarse con pérdida de sangre debido a, por ejemplo, traumatismo, úlceras estomacales, úlceras duodenales, hemorroides, cáncer de estómago o intestino grueso, lesión, procedimientos quirúrgicos; enfermedades asociadas con insuficiencia de la médula ósea o disminución de la función de la médula ósea; anemia microcítica, anemia hipocrómica, anemia sideroblástica, y similares.

La expresión "afecciones asociadas con HIF" incluye cáncer, incluyendo leucemia (leucemia mielógena crónica y leucemia linfocítica crónica); cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de piel, cáncer de hueso, cáncer de próstata, y cáncer de hígado; cáncer de cerebro; cáncer de la laringe, vesícula biliar, recto, paratiroides, tiroides, suprarrenales, tejido neural, vejiga, cabeza, cuello, estómago, bronquios y riñones; carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, carcinoma cutáneo metastásico, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células reticulares, y sarcoma de Kaposi; mieloma, tumor de células gigantes, tumor de células de los islotes, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, tumor de células pilosas, adenoma, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas de la mucosa, ganglioneuromas intestinales, tumor del nervio corneal hiperplásico, tumor del habitus marfanoide, tumor de Wilms, seminoma, tumor de ovario, tumor leiomiomatoso, displasia cervical, neuroblastoma, retinoblastoma, síndrome mielodisplásico, rabdomiosarcoma, astrocitoma, linfoma no Hodgkin, hipercalcemia maligna, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, glioma, linfomas, y melanomas malignos, etc.

Los términos "tratar", "tratamiento", y "que trata" incluyen la mejora de las afecciones descritas en el presente documento. Los términos "tratar", "tratamiento", y "que trata" incluyen todos los procesos que ralentizan, interrumpen, detienen, controlan o paran el estado o la progresión de las afecciones descritas en el presente documento, pero no necesariamente indican una eliminación total de todos los síntomas o una cura de la afección. Los términos "tratar", "tratamiento", y "que trata" pretenden incluir el tratamiento terapéutico de dichos trastornos. Los términos "tratar", "tratamiento", y "que trata" pretenden incluir el tratamiento profiláctico de dichos trastornos.

Como se usan en el presente documento, los términos "paciente" y "sujeto" incluyen seres humanos y animales no humanos por ejemplo, mamíferos, tales como ratones, ratas, cobayas, perros, gatos, conejos, vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos. El término también incluye aves, peces, reptiles, anfibios, y similares. Se entiende que un paciente más particular es un ser humano. Además, los pacientes y sujetos más particulares son mamíferos no humanos, tales como ratones, ratas y perros.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto de la invención que trata, tras la administración de dosis única o múltiple, a un paciente que padece la afección mencionada. Se puede determinar fácilmente una cantidad eficaz por el médico tratante, como un experto en la técnica, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas.

Al determinar la cantidad eficaz, la dosis, varios factores son considerados por el médico tratante, incluyendo, pero sin limitación: la especie del paciente; su tamaño, edad y salud general; la afección específica, trastorno o enfermedad involucrada; el grado de implicación o la gravedad de la afección, trastorno o enfermedad, la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes. Se espera que una cantidad eficaz de la presente invención, la dosificación de tratamiento, varíe de 1 mg a 200 mg. Las cantidades específicas pueden determinarse por el experto. Aunque estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene una masa de aproximadamente 60 kg a aproximadamente 70 kg, el médico podrá determinar la dosis apropiada para un paciente (por ejemplo, un bebé), cuya masa está fuera de este intervalo de peso.

Los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más compuestos o terapias farmacológicamente activas diferentes para el tratamiento de uno o más trastornos, enfermedades o afecciones para los que está indicado HIF, pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado junto con uno o más compuestos o terapias para tratar la artritis, incluida la artritis reumatoide y la osteoartritis, o para tratar el cáncer, incluidas las neoplasias hematológicas, tal como leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B, linfoma de linfocitos B,, y el linfoma de linfocitos T, y carcinomas, tal como cáncer de pulmón, cáncer de páncreas

y cáncer de colon. Dichas combinaciones pueden ofrecer ventajas terapéuticas significativas, incluyendo menos efectos secundarios, capacidad mejorada para tratar poblaciones de pacientes desatendidos, o actividad sinérgica.

La actividad de los compuestos como inhibidores de PHD se puede determinar por una diversidad de métodos, incluyendo métodos *in vitro* e *in vivo*.

Ejemplo A Inhibición de la enzima PHD

Los valores de CI_{50} para la enzima PHD2 (residuos 181 - 417) se determinaron mezclando cantidades crecientes de inhibidor con una cantidad fija de enzima (5 nM, concentración final) y péptido marcado con Biotina (Biotina-Asp-Leu-Glu-Met-Leu-Ala-Pro-Tyr-Ile-Pro-Met-Asp-Asp-Asp-Phe-Gln-Leu, concentración final 1 uM) y 2-oxiglutarato (concentración final 2 uM) en HEPES 50 mM, KCl 50 mM, TCEP 0.5 mM, FeCl2 2 uM, 0.1 mg/ml de BSA, a pH 7,3. La reacción se realizó preincubando la enzima en presencia de inhibidor durante 60 minutos a temperatura ambiente. La actividad de la enzima libre se midió añadiendo el péptido, el 2-oxoglutarato (véase anteriormente para las concentraciones finales), y ácido ascórbico (concentración final 1 mM). La actividad enzimática se inactivó después de 60 minutos añadiendo un exceso de un inhibidor de unión fuerte a la mezcla de ensayo. La cantidad de producto liberado se midió utilizando un sistema LC/MS (Agilent HPLC con un espectrómetro de masas API3000 de Applied Biosystems). Los datos se analizaron usando la ecuación de isotermia clásica para la determinación de los valores de CI_{50} y son pCI_{50}, es decir, es decir, -log(CI_{50}), donde CI_{50} es la concentración molar y se informa como pCI_{50}, es decir, -log(CI_{50}), donde CI_{50} es la concentración molar.

La Tabla A proporciona resultados para compuestos ilustrados en el Ejemplo A.

TABLA A: Inhibición de PHD (pCI_{50}) para los Compuestos de ejemplo (Ej.)

		Ej.	pCI_{50}			Ej.	pCI_{50}	Ej.	pCI_{50}	Ej.	pCI_{50}
		Ref. 74	7,05								
										369	7,701
										370	8,287
								299	8,46	372	8,26
										373	8,00
								Ref. 301	8,67	374	NT
										375	8,06
								Ref. 303	7,88		
										377	8,44
								305	8,27	378	8,21
								306	8,29	379	8,20
								307	8,39		
								308	8,28		
								309	7,97		
								310	8,13		
								311	8,51		
								312	8,50	385	8,18
										388	8,25

		Ej.	pCI_{50}			Ej.	pCI_{50}	Ej.	pCI_{50}	Ej.	pCI_{50}
										389	8,20
										391	NT
										392	8,20
										393	7,86
								322	8,26	395	8,48
								323	8,33	396	8,59
										397	8,52
										400	8,50
								328	8,39	401	8,44
								329	8,50		
								330	8,34		
		Ref. 112	7,32								
										408	NT
								337	8,36		
								338	8,40		
								339	8,29	Ref. 412	8,11
								340	8,39		
								341	8,47	414	8,39
										415	8,41
										424	7,70

		Ej.	pCI_{50}			Ej.	pCI_{50}	Ej.	pCI_{50}	Ej.	pCI_{50}
						282	8,00				
						283	8,60				
						Ref. 284	8,21			430	7,44
						287	8,10			433	8,20
										434	8,20
										R1	8,00
						290	8,33				
						291	8,15				
						Ref. 292	8,04				

Ejemplo B Inhibición de PHD en las células

La inhibición de PHD se determina usando (ensayo secundario)

Ensayo de estabilización de HIF-alfa basado en células:

Se sembraron cardiomiocitos de rata H9c2 (ATCC) en microplacas de cultivo tisular de 96 pocillos y se cultivaron durante 24 horas antes de la adición de los compuestos (intervalo de 11 puntos de diluciones en serie) o vehículo de dimetilsulfóxido. Después de 24 horas de incubación del compuesto, se prepararon extractos de células completas lisando células en tampón de extracción celular que contenía inhibidores de proteasa y fosfatasa (Meso-Scale Discovery). El contenido de proteína HIF1a se evaluó mediante ELISA (Meso-Scale Discovery) y se expresó como un % relativo a la respuesta máxima obtenida del control positivo, desferrioxamina (Sigma-Aldrich). Las CE_{50} de los compuestos se obtuvieron por ajuste de curva usando el software de ajuste de curva XLfit4 MicroSoft Excel. Las CE_{50pos} de los compuestos se obtuvieron usando XLfit4 para calcular la concentración del compuesto que da como resultado el 50 % de la respuesta máxima de deferoxamina.

La Tabla A proporciona resultados para compuestos ilustrados en el Ejemplo B.

TABLA B Inhibición de PHD en las células (pCE_{50}) para los Compuestos de ejemplo (Ej.)

		Ej.	pCE_{50}			Ej.	pCE_{50}	Ej.	pCE_{50}	Ej.	pCE_{50}
		Ref. 74	5.5								
										369	5,92
										370	6,25
								299	5,98	372	6,08
										373	5,92
								Ref. 301	6,60	374	7,0
										375	6,00
								Ref. 303	6,55		
										377	6,09
								305	5,88	378	5,89

		Ej.	pCE_{50}			Ej.	pCE_{50}	Ej.	pCE_{50}	Ej.	pCE_{50}
								306	5,34	379	6,10
								307	5,63		
								308	5,18		
								309	5,58		
								310	5,50		
								311	5,83		
								312	5,74	385	6,02
										388	6,29
										389	5,94
										391	5,81
										392	6,45
										393	5,84
								322	6,03	395	5,58
								323	5,74	396	5,68
										397	5,79
										400	5,78
								328	6,51	401	5,80
								329	6,48		
								330	6,39		
		Ref. 112	5,86								
										408	NT
								337			
								338			
								339		Ref. 412	6,55
								340			
								341		414	6,08
										415	6,20

		Ej.	pCE_{50}			Ej.	pCE_{50}	Ej.	pCE_{50}	Ej.	pCE_{50}
							5,49			424	NT
							5,58				
							4,3				
							6,59				
						282	6,24				
						283	5,72				
						Ref. 284	5,89			430	5,07
						287	5,45			433	6,44
										434	5,89
										R1	6,02
						290	6,04				
						291	6,01				
						Ref. 292	6,39				

Ejemplo C Ensayo de cardioprotección in vivo

El inhibidor de PHD o vehículo se administró por vía oral a ratones C57 macho de 8 semanas o ratas Sprague Dawley. Cuatro horas después de la dosificación, los corazones se extrajeron rápidamente y se perfundieron de forma retrógrada con tampón Krebs-Henseleit modificado en un aparato Langendorff a presión constante (80 mmHg). Para medir el tamaño del infarto, los corazones se perfundieron primero durante 20 minutos para alcanzar el equilibrio y luego se sometieron a un período de isquemia global de 30 minutos (sin flujo) seguido de un período de reperfusión de 60 minutos en ratones o reperfusión de 90 minutos en ratas. Los ventrículos se cortaron transversalmente en 5 secciones. Las rebanadas se tiñeron con cloruro de 2,3,5-trifenil-tetrazolio (TTC) al 1 % y se escanearon para medir el área del infarto y el área total. La lesión cardiaca se evaluó midiendo la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH) al efluente coronario durante el período de reperfusión de 60 minutos (solo en ratones). La cantidad de liberación de LDH se determinó usando un kit de ensayo de actividad de LDH (MBL International Corp.) expresado como % de corazones tratados con vehículo.

El compuesto del Ejemplo 282 redujo el área del infarto en ratones en un 59 % a 30 mg/kg y en un 50 % a 10 mg/kg en comparación con los valores de control del vehículo. La reducción correspondiente de LDH liberada al efluente coronario fue del 56 % y del 51 % a 30 y 10 mg/kg, respectivamente. El compuesto del Ejemplo 282 redujo el área del infarto en ratas en un 30 % a una dosis de 5 mg/kg.

Ejemplo D Determinación de los cambios del gen cardiaco para el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

El inhibidor de PHD o vehículo se administró por vía oral a C57BL/6 macho en grupos de cuatro. Los compuestos se formularon en hidroxipropil beta-ciclodextrina al 30 % en fosfato de sodio 50 mM a pH 7,4 a dosis de 30 mg/kg y 60 mg/kg. Dos horas después de la dosificación, los ratones se sacrificaron con CO_2 y los corazones se extrajeron rápidamente, se seccionaron en 2 piezas; la sección inferior (apical) se congeló instantáneamente y se almacenó a -80 °C y se analizaron los cambios del gen VEGF aplicando qRT-PCR y usado Life Technologies n.° 4392938 y un protocolo de extracción de ARN utilizando el kit Qiagen #74881 RNeasy 96 Universal Tissue. Los estándares están hechos de ARN de animales tratados con vehículos combinados a una concentración de 100 µg/ml, se hace una curva de 7 puntos con diluciones 1:4 y un blanco. Las muestras se procesan usando el método ARN-a-C_T de 1 etapa

utilizando un sistema de PCR en tiempo real StepOnePlus de Applied Biosystems. La cuantificación relativa se expresa dividiendo la cantidad de VEGF por la cantidad del gen de referencia. Los grupos de tratamiento y el control del vehículo se combinaron y se promediaron.

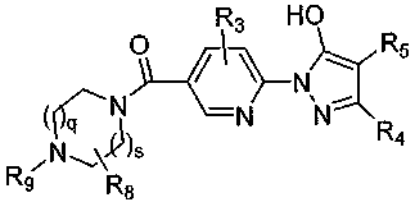
La Tabla D proporciona resultados para compuestos ilustrados seleccionados en el Ejemplo D.

Ej.	Dosis (mg/kg)	% de aumento en comparación con el control	S.E.M.
Vehículo		0,0	6,7
282	60	203,1	12,4
R1	60	95,2	26,7

Es bien sabido que el aumento de VEGF y otros factores angiogénicos proporcionan protección contra la lesión isquémica. Nature Med. 9, 653-660 (2003). PHD es un importante regulador involucrado en la expresión génica. Biochem J. 2004, 381 (Pt 3): 761-767. A una dosis de 60 mg/kg, el compuesto del Ejemplo 282 proporciona una producción de ARNm de VEGF 2 veces mayor en comparación con el compuesto del Ejemplo R1. También es bien sabido que la neovascularización estimulada por VEGF es beneficiosa en varios contextos clínicos importantes, incluida la isquemia miocárdica. Mol. Cell Bio. 1996 Sep; 16(9): 4604-4613.

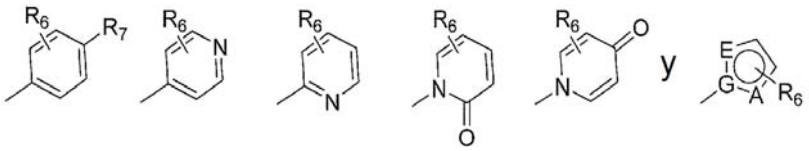
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

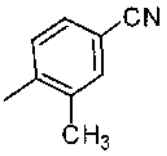
q es 0, 1 o 2;
s es 0, 1 o 2;
R_3, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-8}, ciano, halo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y alcoxi C_{1-4};
R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, metilo, etilo, metoxi, y trifluorometilo;
R_5 se selecciona del grupo que consiste en



G es carbono;
A se selecciona del grupo que consiste en N, O, S, CR_6 y NR_6;
E se selecciona del grupo que consiste en N, O, S, y CR_6;
con la condición de que solamente uno de A y E pueda ser O o S;
o G es N y A y E son CR_6;
o G y A son N y E es CR_6;
o G, A, y E son N;
R_6, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, cicloalquilo C_{3-8}, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4}, y trifluorometilo;
R_7 se selecciona del grupo que consiste en ciano y cianometilo;
R_8, cada vez que se toma, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, y trifluorometilo; y
R_9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 flúor, y cicloalquilo C_{3-8}.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_5 es

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable



de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R_9 es alquilo C_{1-6}.

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que s es 1 y q es 1.

5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que cada R_8 es hidrógeno.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que uno de R_8 es alquilo C_{1-4} y cada uno de los demás R_8 es hidrógeno.

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que uno de R_8 es metilo y cada uno de los demás R_8 es hidrógeno.

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que cada R_3 es hidrógeno y R_4 es hidrógeno.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

4-(1-(5-(4-etilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
4-(5-hidroxi-1-(5-(4-propilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
4-(5-hidroxi-1-(5-(4-metil-1,4-diazepano-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo;
4-(5-hidroxi-1-(5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-(terc-butil)piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(6,6-difluoro-4-metil-1,4-diazepano-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-etilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3 -metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-etilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5 -metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-etilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2,3-dimetilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2,3-dimetilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
4-(5-hidroxi-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
2-fluoro-4-(5-hidroxi-1-(5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-ciclopropil-1,4-diazepano-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo;
(S)-4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo;
(S)-4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo;
(R)-4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo;
(R)-2-fluoro-4-(5-hidroxi-1-(5-(4-isopropil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
2-fluoro-4-(5-hidroxi-1-(5-(4-isopropil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
(R) -4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3 -metilbenzonitrilo;
(S) -2-fluoro-4-(5-hidroxi-1-(5-(4-isopropil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
(R) -4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo;
(S) -4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo;
4-(5-hidroxi-1-(5-(4-(pentan-3-il)piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo;
(S)-4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo;
(S)-4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-ciclobutilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo;
(S)-4-(5-hidroxi-1-(5-(3-metil-4-propilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
(R)-4-(5-hidroxi-1-(5-(3-metil-4-propilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
4-(5-hidroxi-1-(5-(3-metil-4-propilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
(R)-4-(1-(5-(4-ciclopropil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-ciclopropil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
4-(5-hidroxi-1-(5-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-etil-3,3-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
(R)-4-(5-hidroxi-1-(5-(4-isopropil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
4-(5-hidroxi-1-(5-(4-isopropil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo;
(R)-4-(1-(5-(2,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(2,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo;
(R) -4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
(S) -4-(1-(5-(4-ciclopropil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
(S)-4-(1-(5-(2,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
(R) -4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
(S) -4-(5-hidroxi-1-(5-(4-isopropil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
(R) -4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo;
2-fluoro-4-(5-hidroxi-1-(5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-metilbenzonitrilo;
(S) -4-(1-(5-(4-etil-3-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo;
(S)-4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo;
(R) -4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo;

4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-ciclopropilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo;
4-(5-hidroxi-1-(5-(4-propilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo;
4-(5-hidroxi-1-(5-(4-propil-1,4-diazepano-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo;
4-(5-hidroxi-1-(4-metil-5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)benzonitrilo;
(S) -4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo;
(R)-4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo;
4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-2-fluoro-5-metilbenzonitrilo;
(R)-4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3 -metilbenzonitrilo;
(S)-4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo; y
4-(1-(5-(4-etil-2-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo; y

una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-(1-(5-(4-etilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-(5-hidroxi-1-(5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-(1-(5-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (S)-4-(1-(5-(3,4-dimetil piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (R)-4-(1-(5-(2,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (R)-4-(1-(5-(3,4-dimetilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso como un medicamento.