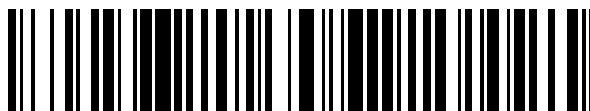


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 878**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 405/06	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	C07D 405/08	(2006.01)
C07D 231/38	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 409/04	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01)	A61K 31/415	(2006.01)
C07D 403/08	(2006.01)	A61P 11/06	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2012 PCT/US2012/056478**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2013 WO13043962**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2012 E 12834379 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2758051**

54 Título: **Cianometilpirazol carboxamidas como inhibidores de la Janus quinasa**

30 Prioridad:

22.09.2011 US 201161537978 P

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

01.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BRUBAKER, JASON;
CHILDERS, MATTHEW LLOYD;
CHRISTOPHER, MATTHEW;
CLOSE, JOSHUA, T.;
KATZ, JASON DAVID;
JUNG, JOON;
PETERSON, SCOTT;
SILIPHAIVANH, PHIENG;
SIU, TONY;
SMITH, GRAHAM FRANK;
TORRES, LUIS, E.;
WOO, HYUN CHONG;
YOUNG, JONATHAN, R. y
ZHANG, HONGJUN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 670 878 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

Cianometilpirazol carboxamidas como inhibidores de la Janus quinasa

5 **Antecedentes de la invención**

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

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

25 Las JAK son fundamentales para múltiples funciones fisiológicas. Esto se ha demostrado usando modelos de ratón diseñados mediante ingeniería genética que son deficientes en JAK específicas. Los ratones *Jak1^{-/-}* mueren durante el periodo perinatal, mientras que los ratones *Jak2^{-/-}* tienen deficiencias en la eritropoyesis y mueren aproximadamente el día E12. Los ratones *Jak3^{-/-}* son viables, pero tienen un fenotipo SCID con deficiencias en los linfocitos T, linfocitos B, y linfocitos NK. Los ratones *TYK2^{-/-}* presentan rasgos de síndrome de hiper IgE. Estos fenómenos demuestran los papeles esenciales y no redundantes de la actividad JAK in vivo (K. Ghoreschi, A. Laurence, J. J. O'Shea, *Immunol. Rev.* 228, 273 (2009)).
30

Además, las mutaciones en las enzimas JAK se han asociado con enfermedades en seres humanos. Las mutaciones inactivantes en JAK3 (o en la cadena gamma común análoga del receptor de citoquinas) producen un fenotipo SCID grave (J. J. O'Shea, M. Pesu, D. C. Borie, P. S. Changelian, *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 555 (2004)).
35 Deletions of TYK2 result in hiper IgG syndrome and increased infection risk (Y. Minegishi et al., *Immunity.* 25, 745 (2006)). Se han notificado mutaciones no inactivantes para JAK1 o JAK2, coherentes con los datos obtenidos en ratones que demuestran que los ratones deficientes en JAK1 y JAK2 no son viables. Sin embargo, se han identificado varias mutaciones que dan como resultado una JAK2 constitutivamente activa, dando como resultado enfermedades mieloproliferativas, y que confirman el papel fundamental de JAK2 en la hematopoyesis (O. bdel-Wahab, *Curr. Opin. Hematol.* 18, 117 (2011)). JAK2 es el único miembro de la familia JAK implicado en la transducción de las citoquinas hematopoyéticas fundamentales IL-3, GMCSF, EPO y TPO.
40

La gran cantidad de datos genéticos procedentes de ratones y seres humanos que demuestran el papel fundamental de la actividad quinasa de JAK en enfermedades autoinmunitarias, hematopoyesis y oncología está respaldada por
45 el uso de pan-inhibidores de JAK en ensayos clínicos para enfermedades autoinmunitarias y neoplasias (véanse K. Ghoreschi, et al, *Immunol. Rev.* 228, 273 (2009), y A. Quintas-Cardama, H. Kantarjian, J. Cortes, S. Verstovsek, *Nat. Rev. Drug Discov.* 10, 127 (2011)). Sin embargo, se han notificado varios efectos adversos que pueden estar asociados con la inhibición de la señalización de JAK2, tales como anemia, neutropenia y trombocitopenia. De esta forma, se requieren agentes nuevos o mejorados que inhiban selectivamente la actividad de JAK1 pero no eliminen
50 la actividad de JAK2, para el tratamiento de varias enfermedades humanas con un índice terapéutico mejorado.

Se ha acumulado numerosa bibliografía que vinculan la ruta de Jak/STAT con varias enfermedades y trastornos incluyendo trastornos hiperproliferativos y cáncer tales como leucemia y linfomas, trastornos inmunitarios e inflamatorios tales como el rechazo al trasplante, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergias, artritis reumatoide, diabetes de tipo I, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple. Los compuestos de pirazol que tienen actividad inhibidora de JAK se describen en los documentos WO 2010/014453, US 2010/022522 y US
55 2011/224190.

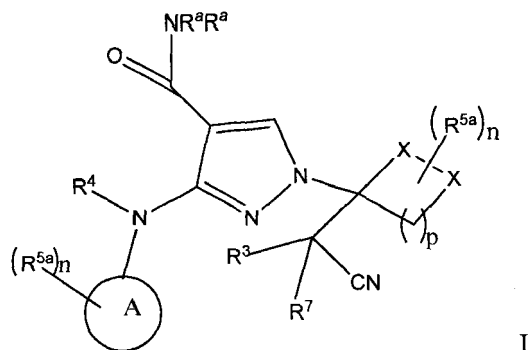
Sumario de la invención

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

Descripción detallada de la invención

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

5



I

cada uno de R^a y R^4 se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

A se selecciona entre arilo y heteroarilo;

10 **n** is independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 2 o 3;

X se selecciona independientemente entre C, N, O y S;

cada uno de R^3 y R^7 se selecciona independientemente entre

15

hidrógeno,

halógeno,

alquilo C_{1-10} ,

alquenilo C_{2-10} ,

heteroalquilo C_{1-10} ,

20

arilalquil C_{0-10} alquilo C_{0-10} ,

cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{0-10} ,

heteroarilalquilo C_{0-10} ,

heterocicloalquil (C_{3-8}) alquilo C_{0-10} ,

y en el que cada uno de R^3 y R^7 se sustituyen independientemente con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5a} ;

25

R^{5a} se selecciona entre:

halógeno,

alquil C_{1-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

30

heteroalquil C_{1-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

alquenil C_{2-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

aril C_{0-10} alquil(oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

aril C_{2-10} alquenil(oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

35

aril C_{2-10} alquini(oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

cicloalquil C_{3-8} alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

heteroarilalquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

heterocicloalquil (C_{3-8})alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

alquil C_{1-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} ,

heteroalquil C_{1-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} ,

40

alquenil C_{2-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} ,

heteroalquil C_{1-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} ,

arilo C_{0-10} alquil (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} ,

cicloalquil (C_{3-8}) alquil C_{0-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} ,

heteroarilalquil C_{0-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxialquilo C_{0-10} ,

45

heterocicloalquil (C_{3-8}) alquil C_{0-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} ,

(alquil (C_{0-10})) $_{1-2}$ aminocarboniloxi,

heteroalquil (C_{0-10})aminocarboniloxi,

arilalquil (C_{0-10}) aminocarboniloxi,

cicloalquil (C_{3-8}) alquil (C_{0-10}) aminocarboniloxi,

50

heteroarilalquil (C_{0-10})aminocarboniloxi,

heterocicloalquil (C_{3-8}) alquil (C_{0-10})aminocarboniloxi,

alquil C_{0-10} amino(oxi) $_{0-1}$ carbonilalquilo C_{0-10} ,

heteroalquil (C_{0-10}) amino(oxi) $_{0-1}$ carbonilalquilo C_{0-10} ,

cicloalquil C_{3-8} alquil C_{0-10} amino(oxi) $_{0-1}$ carbonilalquilo C_{0-10} ,

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

- alquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁carbonilaminoalquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁carbonilaminoalquilo C₀₋₁₀,
 arilalquilo C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁carbonilaminoalquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquilo C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁carbonilaminoalquilo C₀₋₁₀,
 5 heterocicloalquilo (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁carbonilaminoalquilo C₀₋₁₀,
 -CO₂(alquilo C₀₋₁₀),
 -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H,
 Oxo (=O),
 alquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 10 heteroalquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 cicloalquilsulfonilo (C₃₋₈),
 cicloheteroalquilsulfonilo (C₃₋₈),
 heteroarilsulfonilo,
 arilsulfonilo,
 15 aminosulfonilo,
 -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₁₋₂,
 -SO₂alquilo C₁₋₆,
 -SO₂CF₃,
 -SO₂CF₂H,
 20 alquilsulfinito C₁₋₁₀,
 -OSi(alquilo C₁₋₁₀)₃,
 -Si(CH₃)₃,
 amino,
 (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂ amino,
 25 -(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁N(alquil C₀₋₁₀)₁₋₂
 acil C₁₋₄aminoalquilo C₀₋₁₀,
 hidroxil,
 (alquilo C₁₋₁₀)OH,
 alcoxi C₁₋₁₀,
 30 (alquilo C₁₋₁₀)ciano, ciano y
 haloalquilo C₁₋₆; y

- en la que dos R⁶ y los átomos a los que están unidos pueden formar opcionalmente un sistema de anillo saturado de 3, 4, 5, o 6 miembros; y
 35 R⁶ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, hidroxil, (alquilo C₁₋₆), (alcoxi C₁₋₆), (alquilo C₁₋₁₀)OH, halógeno, CO₂H, -alquil(C₀₋₆)CN, -O(C=O)alquilo C₁₋₆, NO₂, trifluorometoxil, trifluoroetoxil, trifluorometil, trifluoroetil, -N-C(O)O alquilo (C₀₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₁₀, heteroalquilsulfonilo C₁₋₁₀, oxo (O=), cicloalquilsulfonilo (C₃₋₈), cicloheteroalquilsulfonilo (C₃₋₈), heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₁₋₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂CF₃, -Si(CH₃)₃, -SO₂CF₂H, alquilsulfinito C₁₋₁₀, -OSi(alquilo C₁₋₁₀)₃, -O(₀₋₁)haloalquilo(C₁₋₁₀), amino(alquilo C₁₋₆)₀₋₂ y NH₂; con la condición de que el compuesto de fórmula I distinto de:
 40

- 1-[3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidín-3-il]-3-({4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida; y
 45 1-[3-(cianometil)-1-(naftaleno-2-ilsulfonil)azetidín-3-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida.

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

- 50 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-{3-[(4-bromofenil)amino]-4-carbamoil-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(3-[[3-(1H-benzotriazol-1-ilmetil)fenil]amino]-4-carbamoil-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 55 3-(4-carbamoil-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-[4-carbamoil-3-({4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]fenil}amino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-[4-carbamoil-3-(piridín-4-ilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 3-[4-carbamoil-3-({4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]fenil}amino)-1H-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 60 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-3-metilpiperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 1-[3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidín-3-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidín-3-il]-3-({4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 65 1-[1-(cianometil)ciclohexil]-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)ciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida;

- 3-(4-carbamoil-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo;
5 {4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)ciclohexil}carbamato de *terc*-butilo;
1-[3-(cianometil)oxetan-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-3-((4-(metilsulfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
6-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-6-(cianometil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo;
1-[4-(Cianometil)-1-(3,4-dimetoxifenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
10 1-[4-(cianometil)-1-isoquinolin-4-ilpiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-quinolin-4-ilpiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2-metilpiridin-4-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(5-fluoropiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
15 1-[4-(cianometil)-1-(2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(4-(cianometil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(4-(cianometil)-1-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
20 1-(4-(cianometil)-1-[6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
25 1-[4-(cianometil)-1-(5,6-dimetilpiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[6-(1-metiletoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(6-etoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3-ciclopropilfenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(6-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
30 1-[4-(cianometil)-1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(5-cianopiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(6-fluoropiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
35 1-[4-(cianometil)-1-pirimidin-5-ilpiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2-metoxipirimidin-5-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-cianofenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
40 1-[4-(cianometil)-1-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-piridin-3-ilpiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-metilpiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
45 1-[4-(cianometil)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
6-[4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-il]piridin-2-carboxilato de metilo;
1-[4-(cianometil)-1-(6-etoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(5-metoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
50 1-[4-(cianometil)-1-(4-metilfenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3,5-difluorofenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2-metoxifenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2-fluoro-3-metilfenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
55 1-[4-(cianometil)-1-(4-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-piridin-4-ilpiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-metilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(5-metilpiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
60 1-[4-(cianometil)-1-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[6-(fluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2-fluoropiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(6-metilpiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
65 1-[4-(cianometil)-1-(6-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

- 1-[4-(cianometil)-1-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 4-(4-carbamoil-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-[4-carbamoil-3-((4-[(1-metiletoxi)carbonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
 5 *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[[3-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
terc-butilo;
 4-(3-[[3-(1*H*-benzotriazol-1-ilmetil)fenil]amino]-4-carbamoil-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
 2,2,2-trifluoroetilo;
 1-[4-(cianometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il]-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 10 4-(4-carbamoil-3-[[2-cianopirimidin-5-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(1-cianoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-[ciano(ciclopropil)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-
 butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 15 1-[4-(cianometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[8-(cianometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[8-(cianometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 20 1-(4-(cianometil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 4-(4-carbamoil-3-[[2-fluoropiridin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[[4-(metoxicarbonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-
 butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-[4-(aminocarbonil)-3-((4-[(metilamino)carbonil] fenil)amino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato
 25 de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[[4-(cianofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
terc-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-
 30 butilo;
 4-(4-carbamoil-3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenilamino) -1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-
 butilo;
 4-(4-carbamoil-3-(4-(1-hidroxietil)fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(3-(4-acetilfenilamino)-4-carbamoil-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 35 4-(4-carbamoil-3-[[4-(trifluoroacetil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[[6-cianopiridin-3-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[[4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
terc-butilo;
 4-(3-[[2-aminopiridin-4-il]amino]-4-carbamoil-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 40 4-[4-carbamoil-3-((4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
terc-butilo;
 4-[4-carbamoil-3-((4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
terc-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[[2-metilpiridin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 45 4-(4-carbamoil-3-[[2-(hidroximetil)piridin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-
 butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[[2-metoxipiridin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[[4-sulfamoilfenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 50 4-(4-carbamoil-3-[[4-(dimetilsulfamoil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-
 butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[[4-(dimetilcarbamoil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-
 butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-
 butilo;
 55 4-(4-carbamoil-3-[[3-fluoro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-
 carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
terc-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[[4-ciano-3-fluorofenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 60 4-(4-carbamoil-3-[[2-carbamoilpiridin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-
 butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[[3,4-fluorofenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[[2-cloropiridin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato
 de *terc*-butilo;
 65 4-(4-carbamoil-3-[[2,6-dicloropiridin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

- 4-(4-carbamoil-3-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(2-cianopiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 5 4-[4-carbamoil-3-(piridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(5-cloropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[[6-(ciclobutiloxi)piridin-3-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo;
- 10 4-(4-carbamoil-3-[(6-ciclobutilpiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(6-ciclopropilpiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo;
- 15 4-(4-carbamoil-3-[(2-ciclopropilpiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(4-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
- 20 4-(4-carbamoil-3-(6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
- 4-(3-(3-(1*H*-pirazol-3-il)fenilamino)-4-carbamoil-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
- 25 4-(4-carbamoil-3-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(piridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
- 30 4-(4-carbamoil-3-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(5-cloropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetil o;
- 35 4-(4-carbamoil-3-[[6-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetil o;
- 4-(3-[(3-bromofenil)amino]-4-carbamoil-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[[4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 40 4-(4-carbamoil-3-[(3,5-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[[6-(morfolin-4-il)ftal-3-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 45 4-[4-carbamoil-3-(piridazin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(pirimidin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 50 4-(4-carbamoil-3-(6-metilpiridin-2-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(5-fluoropiridin-2-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(4-fluoropiridin-2-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(piridazin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(pirazin-2-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 55 4-(4-carbamoil-3-(6-metilpirazin-2-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(6-metoxipiridin-2-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(2,6-dimetilpirimidin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(6-metilpirimidin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 60 4-(4-carbamoil-3-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(4'-clorobifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(4'-fluorobifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 65 4-[3-(bifenil-3-ilamino)-4-carbamoil-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(4'-metoxibifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

- 4-(4-carbamoil-3-[(4'-hidroxibifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(4'-metilbifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(2'-metilbifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(3'-clorobifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
5 4-(4-carbamoil-3-[(3-naftalen-2-ilfenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(2'-fluorobifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(2'-hidroxibifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
ácido [4-({1-[1-(*terc*-Butoxicarbonil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-4-carbamoil-1*H*-pirazol-3-il}amino)fenil]acético;
1-[3-(cianometil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
10 1-[3-(cianometil)-1-metilazetidín-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(bifenil-4-ilmetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(3-cianobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
15 1-[1-(4-cianobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3-cianopropil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(2-clorobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-metilbencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(naftaleno-1-ilmetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
20 1-[1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3-hidroxibencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-[4-(acetilamino)bencil]-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[(6-metoxinaftalen-2-il)metil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2,6-diclorobencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
25 1-[4-(cianometil)-1-[3-(metilsulfanil)propil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2-etoxibencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[(2*E*)-3-fenilprop-2-en-1-il]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[4-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
30 1-[1-(1-benzofuran-2-ilmetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-propilbencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2,6-difluorobencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[4-(1-metiletil)bencil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
35 1-[4-(cianometil)-1-(3-fenilprop-2-in-1-il)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2,3,6-trifluorobencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[4-(1-metiletoxi)bencil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3,4-dimetilbencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
2-({4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-il}metil)benzoato de metilo;
40 1-(4-(Cianometil)-1-((1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metil)piperidin-4-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-
carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[4-metil-1*H*-imidazol-2-il]metil]piperidin-4-il)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-
45 carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(1*H*-pirazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-bencil-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-bencil-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
50 1-[4-(cianometil)-1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-
carboxamida;
55 1-[4-(cianometil)-1-(1*H*-pirazol-5-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-
carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[(2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-
60 4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-
carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-
carboxamida;
65 1-[4-(cianometil)-1-(furan-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(1*H*-indol-5-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

- 1-[4-(cianometil)-1-(1H-indol-7-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5 1-[4-(cianometil)-1-[(2-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclobutil]metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 10 1-[4-(cianometil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 15 1-[4-(cianometil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 20 1-[4-(cianometil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 25 1-[4-(cianometil)-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(3-metoxiciclobutil)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 30 1-[4-(cianometil)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(1H-indol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 35 1-[1-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 40 1-[4-(cianometil)-1-(1H-indol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 45 1-[4-(cianometil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(4-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 50 1-[4-(cianometil)-1-(1H-pirrol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(2-clorobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(4-hidroxi-bencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(3-clorobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 55 1-[1-(3-cianobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(3-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(2-feniletil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 60 1-[4-(cianometil)-1-(2-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 65 1-[4-(cianometil)-1-[(6-hidroxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(4-cianobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(3-hidroxi-bencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(4-clorobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(2-cianobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida;

- 1-(4-(cianometil)-1-(1-feniletil)piperidin-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 5 1-[4-(cianometil)-1-pirimidin-4-ilpiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 4-(4-carbamoil-3-(4-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de metilo;
 4-(4-carbamoil-3-(4-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-
 10 metoxietilo;
 4-(4-carbamoil-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de metilo;
 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de bencilo;
 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de metilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-metoxi-1,1-
 15 dimetiletilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1-hidroxi-2-
 metilpropan-2-ilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-
 trifluoroetilo;
 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
 20 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1 -
 trifluoropropan-2-ilo;
 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclobutilo;
 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclobutilmetilo;
 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (2,2-
 25 difluorociclopropil)metilo;
 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo;
 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (1-
 metilciclopropil)metilo;
 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1.3-difluoropropan-
 30 2-ilo;
 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (trimetilsilil)metilo;
 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoro-3-
 hidroxipropilo;
 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1-ciclopropiletilo;
 35 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (1-
 hidroxiciclopropil)metilo;
 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1 -
 trifluoropropan-2-ilo;
 4-(4-carbamoil-3-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-
 40 difluoroetilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
 tetrahidrofurano-3-ilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-
 45 piran-4-ilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de oxetan-3-ilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclopropilmetilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (3-metiloxetan-3-
 il)metilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-
 50 4-ilmetilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-
 ilmetilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1-metoxipropan-2-
 ilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-metoxipropilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-
 55 3-ilo;
 4-(4-carbamoil-3-(4-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
 oxetan-3-ilo;
 60 4-(4-carbamoil-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-
 difluoroetilo;
 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropilo;
 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo;
 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclopentilo;
 65 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclohexilo;
 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato 3-fluorobencilo;

- 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato 2-fluorobencilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo;
5 4-carbamoil-1-[4-(cianometil)-1-[[tetrahidrofurano-3-iloxi]carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-2-io;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de piridin-3-ilmetil;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de piridin-3-ilmetil;
4-[4-carbamoil-4-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de piridin-3-ilmetil;
10 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-morfolin-4-iletilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilpiperidin-4-ilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo;
4-[4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 3,3,3-trifluoropropilo;
15 4-[4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo;
4-[4-carbamoil-4-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo;
4-[4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo;
20 4-[4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclopropilmetilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de 2-fluoroetilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de 2-metilpropilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de ciclopentilo;
25 3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de bencilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de 2-naftalen-1-iletilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de 2-morfolin-4-iletilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo;
30 3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de ciclohexilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de 2-feniletilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de 2-metoxietilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato 2-etoxi-2-oxoetilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de 3-metoxipropilo;
35 3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de piridin-3-ilmetil;
3-[4-carbamoil-4-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de piridin-3-ilmetil;
40 3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de 2-piridin-2-iletilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de 3-piridin-3-ilpropilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de 2-metoxibencilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de 3-metoxibencilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de 3-(dimetilamino)propilo;
45 3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo;
3-(4-carbamoil-3-[(4-(metilsulfonil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de ciclopentilo;
3-(4-carbamoil-3-[(4-(metilsulfonil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo;
50 3-(4-carbamoil-3-[(4-(metilsulfonil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;
4-(4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1-ciclopropiletilo;
4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-hidroxi-1-metiletilo;
- 55 1-[1-acetil-3-(cianometil)azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-propanoilpiperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-[(2*E*)-but-2-enil]-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
60 1-[4-(cianometil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-pentanoilpiperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(*N,N*-dimetilglicil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(tetrahidrofurano-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
65 1-[4-(cianometil)-1-(piridin-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(piridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

- 1-[4-(cianometil)-1-(piridin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(pirazin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{4-(cianometil)-1-[(5-metilisoxazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
5 1-[4-(cianometil)-1-(ciclohexilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(tiofen-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{4-(cianometil)-1-[(2-oxopirrolidin-1-il)acetil]piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(tiofen-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{4-(cianometil)-1-[(2*E*)-3-piridin-3-ilprop-2-enoil]piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
10 1-{4-(cianometil)-1-[(4-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{1-[(4-clorofenil)carbonil]-4-(cianometil)piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{1-[(2-clorofenil)carbonil]-4-(cianometil)piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{1-[(3-clorofenil)carbonil]-4-(cianometil)piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(1*H*-indol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
15 1-[4-(cianometil)-1-[(4-dimetilamino)fenil]carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{4-(cianometil)-1-[(4-metoxifenil)acetil]piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(naftaleno-1-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{4-(cianometil)-1-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{4-(cianometil)-1-[(3,4-dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
20 1-{4-(cianometil)-1-[(3-morfolin-4-ilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(bifenil-2-ilcarbonil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[(4-(trifluorometil)fenil]acetil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{4-(cianometil)-1-[(4-morfolin-4-ilfenil)carbonil]piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(quinolin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
25 1-[4-(cianometil)-1-(difenilacetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[3-(cianometil)-1-propanoilazetidid-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[3-(cianometil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)azetidid-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
30 1-[3-(cianometil)-1-(piridin-2-ilcarbonil)azetidid-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(tetrahidrofurano-2-ilacetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2,2-difluoropropanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[3-fluoro-2-(fluorometil)-2-metilpropanoil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
35 1-[4-(cianometil)-1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{4-(cianometil)-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
40 1-[4-(cianometil)-1-(ciclopropilacetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metilbutanoil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{4-(cianometil)-1-[(2*S*)-2-hidroxi-3-metilbutanoil]piperidin-4-il}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
45 1-[4-(cianometil)-1-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianoacetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
50 1-[4-(cianometil)-1-[(1-(trifluorometil)ciclobutil]carbonil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(1*H*-imidazol-1-ilacetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{4-(cianometil)-1-[(3,3-difluorociclobutil)carbonil]piperidin-4-il}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
55 1-[4-(cianometil)-1-(3,3-dimetilbutanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[(1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
60 1-[4-(cianometil)-1-(4,4,4-trifluorobutanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[(metilsulfonil)etil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2,2-difluorobutanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[(1-metilciclobutil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
65 1-[4-(cianometil)-1-(3,3-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

- 1-(4-(cianometil)-1-[(3R)-3-hidroxiobutanoil]piperidin-4-il)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-(3,3,3-triilfluoropropanoil)piperidin-4-il)-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-(3,3,3-triilfluoropropanoil)piperidin-4-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-(3,3,3-triilfluoropropanoil)piperidin-4-il)-3-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 5 1-[1-(cianoacetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianoacetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 10 1-[4-(cianometil)-1-(furan-2-ilsulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(trifluorometil)sulfonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(1-metil-1*H* imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(bencilsulfonil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 15 1-[4-(cianometil)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(3-metoxifenil)sulfonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-[(2-clorofenil)sulfonil]-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida 1-[4-(cianometil)-
 1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 20 1-[1-(bifenil-4-ilsulfonil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-(metilsulfonil)azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-(furan-2-ilsulfonil)azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(trifluorometil)sulfonil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 25 1-[3-(cianometil)-1-(fenilsulfonil)azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(bencilsulfonil)-3-(cianometil)azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(3-fluorofenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-(ciclohexilcarbamoil)azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(1-metiletil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 30 1-[3-(cianometil)-1-[(3,4-dimetilfenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(butilcarbamoil)-3-(cianometil)azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(4-metilfenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[[4-(1-metiletil)fenil]carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[[2-(1-metiletil)fenil]carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 35 N-({3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-il}carbonil)alanmateo de etilo;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2,5-difluorofenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(3-metilfenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2,4,6-trimetilfenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-[(3-cloro-4-metilfenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 40 1-[1-[(4-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(4-cianofenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2,5-dimetilfenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-[(5-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-(propilcarbamoil)azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 45 1-[3-(cianometil)-1-[(2,4-dimetilfenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(3,5-dimetilfenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2-etil-6-metilfenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 50 1-[1-[(2-cloro-6-metilfenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2-metoxi-5-metilfenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(4-etoxifenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2-metilfenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2,4-difluorofenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 55 1-[3-(cianometil)-1-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2-etoxifenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2,6-dimetilfenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-[(3-acetilfenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(1*R*)-1-feniletil]carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 60 1-[3-(cianometil)-1-[(4-etilfenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(3-etilfenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(4-metoxi-2-metilfenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(3-fluoro-4-metilfenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(5-fluoro-2-metilfenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 65 1-[3-(cianometil)-1-[(2-etilfenil)carbamoil]azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-[(3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

- 1-(3-(cianometil)-1-[(4-metilfenil)carbamoil]azetidina-3-il)-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(3-(cianometil)-1-[(2,5-difluorofenil)carbamoil]azetidina-3-il)-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
5 1-[1-(butilcarbamoil)-3-(cianometil)azetidina-3-il]-4-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
4-(4-carbamoil-3-(4-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-*N*-isopropilpiperidina-1-carboxamida;
4-(4-carbamoil-3-(4-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-*N*-(4-cianofenil)piperidina-1-carboxamida;
10 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-*N*-(1-metiletil)piperidina-1-carboxamida;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-*N*-(4-cianofenil)piperidina-1-carboxamida;
3-[(4-clorofenil)amino]-1-(1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidina-1-il)ciclohexil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidina-1-il)ciclohexil]-3-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(cianometil)-4-(ciclohexilamino)ciclohexil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
15 1-(1-(cianometil)-4-[(3-fluorofenil)amino]ciclohexil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(piridina-2-ilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(piridina-3-ilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(4-hidroxifenil)amino]ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
20 1-[1-(cianometil)-4-(piridina-3-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(piridina-3-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(2,5-difluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-[(2-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
25 1-[1-(cianometil)-4-(piridina-2-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(4-hidroxipiperidina-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(3-hidroxifenil)amino]ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[(cianometil)-4-[metil(fenil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
30 1-[1-(cianometil)-4-[(3-fluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(2-fluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(4-fluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(4-fluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(3,4-difluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
35 1-[1-(cianometil)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(piridina-2-ilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(ciclohexilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(2-fluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-[(2-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
40 1-[1-(cianometil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(4-hidroxipiperidina-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(ciclohexilamino)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-[(3-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
45 1-[1-(cianometil)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(4,4-difluoropiperidina-1-il)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(2-hidroxifenil)amino]ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
50 1-[1-(cianometil)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[metil(fenil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(3,4-difluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(3,4-difluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
55 1-[1-(cianometil)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(piridina-3-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(4-fluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
60 1-[1-(cianometil)-4-(4-hidroxipiperidina-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(4,4-difluoropiperidina-1-il)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(4-hidroxipiperidina-1-il)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(3-hidroxifenil)amino]ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
65 1-[4-[(4-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridina-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

- 1-[1-(cianometil)-4-(fenilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidín-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidín-1-il)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5 1-[1-(cianometil)-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidín-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[cis-4-(bencilamino)-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(cianometil)-4-[(2,4-difluorobencil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-amino-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 10 1-[1-(cianometil)-4-[(2,4-difluorobencil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(3-hidroxibencil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-[(4-cianobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(2-hidroxibencil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(ciclohexilmetil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 15 1-[4-[(4-clorobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-[(2-clorobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(2-fluorobencil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(4-fluorobencil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(piridin-4-ilmetil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 20 1-[4-[(3-cianobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-[(4-clorobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-[(2-clorobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(bencilamino)-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 25 1-[1-(cianometil)-4-[(3-fluorobencil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-[(3-clorobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(2-fluorobencil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(piridin-3-ilmetil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-[(3-clorobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 30 1-[1-(cianometil)-4-[(3-fluorobencil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(4-fluorobencil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(4-hidroxibencil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-[(2-cianobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(bencilamino)-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 35 1-[1-(cianometil)-4-(3-fluorofenilsulfonamido)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(4-(cianometil)-1-(2,2-difluoropropanoil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(4-(cianometil)-1-(2,2-difluoropropanoil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 40 1-(4-(cianometil)-1-(2,2-difluoropropanoil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]ciclohexil]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 45 2,2-difluoroetil 4-(4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato;
1-(4-amino-1-(cianometil)ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
4-amino-1-(cianometil)ciclohexil)-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
4-[4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 50 4-[4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo; y
x4-[4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-hidroxi-1-metiletilo.
- 55 En una realización de la invención, los compuestos representativos incluyen, pero sin limitación, los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos:
- 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, 1-[4-(cianometil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 60 1-[4-(cianometil)-1-(4-metilfenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
4-[4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-[4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-[4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 65 4-[4-carbamoil-3-[(2,6-dicloropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-[4-carbamoil-3-(pirimidin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

ácido [4-({1-[1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-4-carbamoil-1*H*-pirazol-3-il}amino)fenil]acético;
 1-[1-[4-(acetilamino)bencil]-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 5 1-[4-(cianometil)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-pirimidin-4-ilpiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 4-{4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-
 trifluoroetilo;
 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo;
 10 4-(4-carbamoil-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-
 difluoroetilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
 ciclopropilmetilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1-
 15 ciclopropiletilo;
 1-[4-(cianometil)-1-[[4-(trifluorometil)fenil]acetil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-4-il)-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-4-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 20 3-((4-clorofenil)amino)-1-(1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidín-1-il)ciclohexil]-3-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(ciclohexilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-[(3-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(1-(cianometil)-4-[(ciclohexilmetil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida; y
 25 4-(4-carbamoil-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de 2,2-
 difluoroetilo.

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

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

Tal como se usa en el presente documento excepto donde se señala, se pretende que "alquilo" incluya grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono. A lo largo de la memoria descriptiva se usan las abreviaturas comúnmente utilizadas para los grupos alquilo, por ejemplo metilo puede representarse por "Me" o CH₃, etilo puede representarse por "Et" o CH₂CH₃, propilo puede representarse por "Pr" o CH₂CH₂CH₃, butilo puede representarse por "Bu" o CH₂CH₂CH₂CH₃, etc. "Alquilo C₁₋₆" (o "alquilo C_{1-C6}") por ejemplo, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Alquilo C₁₋₆ incluye todos los isómeros de hexilalquilo y pentilalquilo así como *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, *n*- e isopropilo, etilo y metilo. "Alquilo C₁₋₄" significa *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, *n*- e isopropilo, etilo y metilo. El término "alquilenos" se refiere a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono, y que tienen dos uniones en el extremo de la cadena. Como ilustración, la expresión "A-alquilenos C₄-B no sustituido" representa A-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-B. El término "alcoxi" representa un grupo alquilo lineal o ramificado del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno.

"Acilo" significa un radical -C(O)R, en el que R es alquilo opcionalmente sustituido, alquilenos, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheteroarilo, etc.

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

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

El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que 1, 2 o 3 de los átomos de carbono está sustituido por un heteroátomo independientemente seleccionado entre N, O o S.

"Alquilenos" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado, y que tiene el número indicado de átomos de carbono. Preferentemente, alquilenos contiene un doble enlace carbono-carbono y pueden estar presentes hasta un máximo de cuatro dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquilenos incluyen etenilo, propenilo, *n*-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, *n*-pentenilo, octenilo y decenilo.

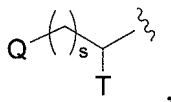
"Alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que tiene el número indicado de átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo.

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

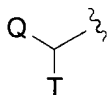
10 "Alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente en que uno o más (especialmente, de 1 a 3) átomos de hidrógeno se han sustituido por grupos alcoxi. Los ejemplos incluyen CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃ y CH(OCH₃)CH₃.

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

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



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



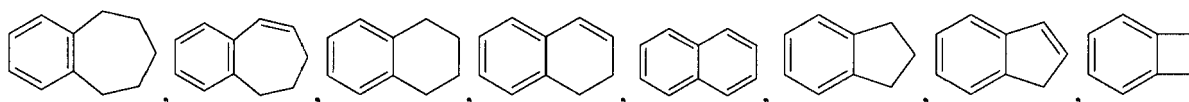
cuando s es cero.

- 30 La expresión "cicloalquilo C₃₋₈" (o "cicloalquilo C₃-C₈") significa un anillo cíclico de un alcano que tiene de tres a ocho átomos de carbono en total (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo). Los términos "cicloalquilo C₃₋₇", "cicloalquilo C₃₋₆", "cicloalquilo C₅₋₇" y similares tienen significados análogos.

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

40 El término "arilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos monocarbocíclicos y policarbocíclicos, en los que los anillos carbocíclicos individuales de los sistemas de polianillos están condensados o unidos entre sí mediante un enlace simple. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo, 2,3-dihidro-1*H*-indenilo y bifenilo.

45 El término "carbociclo" (y variaciones del mismo tales como "carbocíclico" o "carbociclilo"), tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a (i) un anillo monocíclico de C₃ a C₈ saturado o insaturado o (ii) un sistema de anillo bicíclico de C₇ a C₁₂ saturado o insaturado. Cada anillo de (ii) es bien independiente o bien está condensado con el otro anillo, y cada anillo está saturado o insaturado. El carbociclo puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de carbono que dé como resultado un compuesto estable. Los carbociclos bicíclicos condensados son un subconjunto de los carbociclos; es decir, la expresión "carbociclo bicíclico condensado" se refiere de forma general a un sistema de anillo bicíclico de C₇ a C₁₀ en el que cada anillo está saturado o insaturado y dos átomos de carbono adyacentes están compartidos por cada uno de los anillos del sistema de anillos. Un carbociclo bicíclico condensado en el que un anillo está saturado y el otro anillo está saturado es un sistema de anillo bicíclico saturado. Un carbociclo bicíclico condensado en el que un anillo es benceno y el otro está saturado es un sistema de anillo bicíclico insaturado. Un carbociclo bicíclico condensado en el que un anillo es benceno y el otro está insaturado es un sistema de anillo insaturado. Los anillos carbocíclicos saturados también se denominan anillos de cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, etc. A menos que se indique otra cosa, carbociclo está sin sustituir o está sustituido con alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, arilo, halógeno, NH₂ u OH. Un subconjunto de carbociclos bicíclicos condensados insaturados son los carbociclos bicíclicos en los que un anillo es un anillo de benceno y el otro anillo está saturado o insaturado, mediante una unión por cualquier átomo de carbono que dé como resultado un compuesto estable. Los ejemplos representativos de este subconjunto incluyen los siguientes:



"Cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente en que un átomo de hidrógeno se ha sustituido por un grupo ciano. Los ejemplos incluyen CH_2CN , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ y $\text{CH}(\text{CN})\text{CH}_3$.

5

"Cicloalquilo" significa un sistema de anillo carbocíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo; dicho sistema de anillo puede ser (a) un carbociclo monocíclico saturado opcionalmente condensado con un benceno o un carbociclo parcialmente insaturado o (b) un carbociclo bicíclico saturado. Para un sistema bicíclico, ya sea (a) o (b), los anillos están condensados a través de dos átomos de carbono adyacentes (por ejemplo, decalina), en un átomo de carbono del anillo (por ejemplo, espiro[2.2]pentano), o son grupos en puente (por ejemplo, norbornano). Los ejemplos adicionales comprendidos en el significado anterior incluyen, aunque sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, perhidroindano, decalina, espiro[4.5]decano, biciclo[2.2.2]octano y similares.

10

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente en el que uno o más (especialmente, de 1 a 5) átomos de hidrógeno se han sustituido por grupo átomos de halógeno, con hasta la sustitución completa de todos los átomos de hidrógeno por grupos halo. haloalquilo C_{1-6} , por ejemplo, incluye $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, CHFCH_3 , y similares.

15

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

20

25

Los ejemplos de heterociclos (heterociclilo) incluyen, aunque sin limitación, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo-1,4-dioxano, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazano, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolino, cinolino, furano, imidazolilo, indolino, indolilo, indolazino, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridino, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isoxazolona, oxetano, pirano, pirazino, pirazolilo, piridazino, piridopiridino, piridazino, piridino, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropirano, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, aziridino, 1,4-dioxano, hexahidroazepino, piperazino, piperidino, pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidroisoxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazino, dihidropirazolilo, dihidropiridino, dihidropirimidino, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilendioxibenzoilo, tetrahidrofuranoilo y tetrahidrotienilo, y N-óxidos de los mismos.

30

35

40

Los compuestos heterocíclicos saturados forman un subconjunto de los heterociclos; es decir, las expresiones "heterocíclico saturado y heterocicloalquilo (C_{3-12})" se refieren de forma general a un heterociclo tal como se ha definido anteriormente en el que el sistema de anillo completo (tanto monocíclico como policíclico) está saturado. La expresión "anillo heterocíclico saturado" se refiere a un anillo monocíclico saturado de 4 a 8 miembros o un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros estable que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Los ejemplos representativos incluyen piperidino, piperazino, azepano, pirrolidino, pirazolidino, imidazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, morfolino, tiomorfolino, tiazolidino, isotiazolidino y tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranilo)

45

50

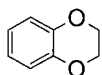
Los compuestos heteroaromáticos forman otro subconjunto de heterociclos; es decir, la expresión "compuesto heteroaromático" (como alternativa "heteroarilo") se refiere de forma general a un heterociclo tal como se ha definido anteriormente en el que el sistema de anillo completo (tanto monocíclico como policíclico) es un sistema de anillo aromático. La expresión "anillo heteroaromático" se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros o un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Para un heteroarilo bicíclico, solamente uno de los anillos tiene que ser heteroaromático, el segundo anillo puede ser heteroaromático, o un carbociclo aromático, saturado o parcialmente insaturado, y el uno o más puntos de unión al resto de la molécula pueden estar en cualquiera de los anillos. En el caso de anillos de heteroarilo sustituidos que contienen al menos un átomo de nitrógeno (por ejemplo, dichas sustituciones pueden ser aquellas que den como resultado la formación de N-óxidos. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, aunque sin limitación, furano, tienilo (o tiofenilo), pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidino, pirazino, piridazino,

55

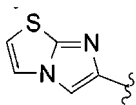
60

5 triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzoimidazol, benzopirazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizino, indazolilo, purinilo, quinolizino, ftalazinilo, quinoxalino, quinazolino, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirimidino, 5,6-dihidropirrol[1,2-b]pirazolilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-b]pirrolilo, furopiridina y tienopiridina.

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



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



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



20). En determinados contextos del presente documento,



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

30 "Hidroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente en que uno o más (especialmente de 1 a 3) átomos de hidrógeno se han sustituido por grupos hidroxilo. Los ejemplos incluyen CH₂OH, CH₂CHOH y CHOHCH₃.

35 "Alquilenilo", "alquilenilo", "alquilenilo", "cicloalquilenilo", "arilenilo", "heteroarilenilo", y "heterociclicilenilo" se refieren a un radical divalente obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo, alquilenilo, alquilenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclicilo, respectivamente, cada uno de los cuales es como se ha definido anteriormente.

A menos que se indique expresamente lo contrario, un anillo "insaturado" es un anillo parcial o completamente insaturado. Por ejemplo, un "carbociclo C₆ monocíclico insaturado" se refiere a ciclohexeno, ciclohexadieno y benceno.

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

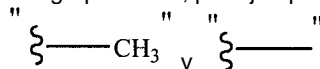
45 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en cualquier fórmula que representa gráficamente y describe los compuestos de la invención, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

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

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

Las representaciones estructurales de los compuestos que tienen sustituyentes que terminan con un grupo metilo pueden presentar el grupo metilo terminal utilizando bien los caracteres "CH₃", por ejemplo, "-CH₃" o bien utilizando

una línea recta que representa la presencia del grupo metilo, por ejemplo " ———— ", es decir,

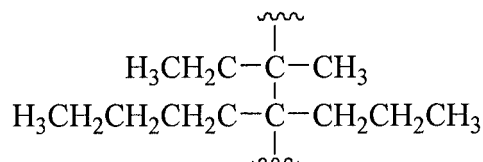


que tienen significados equivalentes.

5

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

10



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

15 En una realización de la invención R^4 es hidrógeno o metilo. En una variante de esta realización, R^4 es hidrógeno. En otra realización R^4 es metilo.

En una realización, p es 2 o 3.

20 En una realización, cada uno de R^3 y R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-10} y cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{0-10} .

En una realización adicional, cada uno de R^2 y R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno, cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{0-10} y alquilo C_{1-10} . En una realización de la invención, cada uno de R^3 y R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno, etilo, propilo, butilo, pentilo, metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una variante de esta realización, cada uno de R^3 y R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno, ciclopropilo o metilo. En otra variante, R^3 es hidrógeno.

25

En una realización **A** se selecciona entre: furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzoimidazol, benzopirazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indazolilo, purínilo, quinolizínilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 5,6-dihidropirrololo[1,2-b]pirazolilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-b]pirrolilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, cromanilo, isocromanilo, tetrahidroquinolinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenczo-1,4-dioxinilo, imidazo(2,1-b)(1,3)tiazol y benzo-1,3-dioxolilo, fenilo, indenilo y naftilo.

30

En una realización, **A** se selecciona entre fenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, 2-3 dihidro-1*H*-isoindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo e isoindolilo.

40

En una realización, **A** se selecciona entre fenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y 2-3 dihidro-1*H*-isoindolilo.

45 En una realización, **X** se selecciona entre N y C. En otra realización, **X** se selecciona entre O y S.

En una realización, R^{5a} se selecciona entre: halógeno,

alquil C_{1-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,
heteroalquil C_{1-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

50

alquenil C_{2-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,
arilalquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

arilalquenil C_{2-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,
arilalquinil C_{2-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

cicloalquil C_{3-8} alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,
heteroarilalquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

55

heterocicloalquil (C_{3-8})alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,
alquil C_{1-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} ,
heteroalquil C_{1-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} ,
(alquil (C_{0-10})) $_{1-2}$ aminocarboniloxi,

heteroalquil (C₀₋₁₀)aminocarboniloxi,
 alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil (C₀₋₁₀) amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 5 arilalquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 alquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, -CO₂(alquilo C₀₋₁₀),
 10 -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H, Oxo (=O); alquilsulfonilo C₀₋₁₀, heteroalquilsulfonilo C₀₋₁₀,
 cicloalquilsulfonilo (C₃₋₈), cicloheteroalquilsulfonilo (C₃₋₈), heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, -
 SO₂N(alquilo C₁₋₆)₁₋₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -Si(CH₃)₃,
 (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂ amino, hidroxil, (alquilo C₁₋₁₀)OH, alquilalcoxi C₀₋₁₀, ciano, (alquil C₀₋₆)ciano y aloalquilo C₁₋₆; en la que
 15 dos R^{5a} y el átomo al que están unidos pueden formar opcionalmente un sistema de anillo saturado de 4, 5 o 6
 miembros y en la que cada R^{5a} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁶.

En otra realización, R^{5a} se selecciona entre: halógeno, alquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀
 (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 20 alquenil C₂₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, arilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, arilalquenil C₂₋₁₀(oxi)₀₋₁
 (carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 arilalquinil C₂₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 25 heterocicloalquil (C₃₋₈)alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 alquil C₁₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxil alquilo C₀₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxil alquilo C₀₋₁₀, alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁
 carbonilalquilo C₀₋₁₀, heteroalquil (C₀₋₁₀) amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁
 carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 30 heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀, -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H, Oxo (=O); alquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 heteroalquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 cicloalquilsulfonilo (C₃₋₈), cicloheteroalquilsulfonilo (C₃₋₈), heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, -
 SO₂N(alquilo C₁₋₆)₁₋₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H,
 (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂ amino, hidroxil, (alquilo C₁₋₁₀)OH, alquilalcoxi C₀₋₁₀, ciano, (alquil C₁₋₆)ciano y haloalquilo C₁₋₆; en la que
 35 dos R^{5a} y el átomo al que están unidos pueden formar opcionalmente un sistema saturado de 4, 5 o 6 miembros y en
 la que cada R^{5a} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁶.

En una realización, R^{5a} se selecciona independientemente entre: *tert*-butiloxicarbonilo, flúor, etoxi, metoxi,
 metilsulfonilo, oxo, metoxicarbonilo, (metilamino)carbonilo, ciano, 2-hidroxiopropanilo, hidroxietilo, acetilo,
 40 metilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, metilo, pirazolilo, amino, (trifluorometil)sulfonilo, (difluorometil)sulfonilo,
 hidroximetilo, sulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dimetilaminocarbonilo, trifluorometilo, morfolinilcarbonilo, aminocarbonilo,
 cloro, 1,2,4-oxadiazolilo, ciclobutiloxi, etoxicarbonilo, ciclopropilo, hidroxipropanilo, trifluoroetilo, bromo,
 metoxioxetilo, morfolinilo, isoxazolilo, fenilo, naftalenilo, metilCOOH, trifluoroetilo, piridinilmetilo, bencilo,
 45 cianopropilo, naphthalenilmetilo, ciclohexilmetilo, 1,3-benzodioxolilmetilo, propilo, metilsulfonilo, (2E)-3-fenilprop-2-
 enilo, benzofuranilmetilo, fenilprop-2-inilo, imidazolilmetilo, pirazolilmetilo, imidazo[1,2-a]piridinilmetilo, pirazinilmetilo,
 tiazolilmetilo, 1,3-tiazolilmetilo, tetrahidro-2Hpiranilmetilo, pirazolo[1,5-a]piridinilmetilo, pirrolo[2,3-b]piridinilmetilo,
 furanilmetilo, indolilmetilo, ciclobutilmetilo, 1,3-oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, benzoimidazolilmetilo, 4,5-
 dihidroisoxazolilmetilo, feniletilo, 1-feniletilo, 2-fluoroetilo, metilsulfonilo, benciloxicarbonilo, propiloxicarbonilo,
 50 ciclobutiloxicarbonilo, ciclobutilmetiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, tetrahidrofuranoiloxicarbonilo,
 tetrahidropiraniloxicarbonilo, oxetaniloxicarbonilo, oxetanilmetiloxicarbonilo, propiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo,
 ciclopropiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, 2,3-dihidro-1H-indeniloxicarbonilo, piridinilmetiloxicarbonilo,
 morfoliniletiloxicarbonilo, piperidiniloxicarbonilo, piperaziniletiloxicarbonilo, piperidinilmetiloxicarbonilo,
 etiloxicarbonilo, ciclopropilmetiloxicarbonilo, naftaleniletiloxicarbonilo, feniletiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo,
 55 pirrolidiniletiloxicarbonilo, piridiniletiloxicarbonilo, piridinilpropiloxicarbonilo, ciclopropiletiloxicarbonilo, etilcarbonilo,
 (2E)-prop-2-enilcarbonil metilcarbonilo, *tert*-butilcarbonilo, butilcarbonilo, metilcarbonilo, tetrahidrofuranoilcarbonilo,
 piridinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, isoxazolilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, tiofenilcarbonilo, pirrolidinilmetilcarbonilo,
 (1E)-etilenilcarbonilo, fenilcarbonilo, indolilcarbonilo, bencilcarbonilo, naftalenilcarbonilo, quinolinilcarbonilo,
 metilcarbonilo, tetrahidrofuranoilmetilcarbonilo, metiltilcarbonilo, pirazolilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo,
 60 dimetilpropilcarbonilo, isopropilsulfonilo, furanilsulfonilo, *tert*-butilsulfonilo, fenilsulfonilo, imidazolsulfonilo,
 ciclopropilsulfonilo, naftalenilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, fenilaminocarbonilo, ciclohexilaminocarbonilo,
 metiletilaminocarbonilo, butilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, (1,1,3,3-tetrametilbutil)aminocarbonilo,
 feniletilaminocarbonilo, azetidilino, ciclohexilamino; fenilamino, piridinilamino, tetrahidro-2H-piranilamino,
 difluorometilsulfonilo, etilamino, ciclopropilmetilamino, metilamino, bencilamino, amino, *tert*-butilcarbonilo, 1,2,3-
 65 tiazolilo y tetrahidrofuranoiloxicarbonilo; en la que dos R^{5a} y el átomo al que están unidos pueden formar
 opcionalmente un sistema saturado de 4, 5 o 6 miembros y en la que cada R^{5a} está opcionalmente sustituido con 1,
 2, 3 o 4 sustituyentes R⁶.

En una realización, R^6 se selecciona independientemente entre: halógeno, alquil C_{1-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , heteroalquil C_{1-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , alqueniil C_{2-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , arilalquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , arilalqueniil C_{2-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , cicloalquil C_{3-8} alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , heteroarilalquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , heterocicloalquil (C_{3-8})alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , alquil C_{1-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} , alqueniil C_{2-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} , heteroalquil C_{1-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} , (alquil (C_{0-10})) $_{1-2}$ aminocarboniloxi, alquil C_{1-10} amino(oxi) $_{0-1}$ carbonilalquilo C_{0-10} , alquil C_{1-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ aminoalquilo C_{0-10} , $-CO_2$ (alquilo C_{0-10}), heterocicloalquil (C_{3-8}) alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ aminoalquilo C_{0-10} , $-(alquil C_{0-10})CO_2H$, Oxo (=O), sulfonilo, alquilsulfonilo C_{1-10} , heteroalquilsulfonilo C_{1-10} , cicloalquilsulfonilo (C_{3-8}), cicloheteroalquilsulfonilo (C_{3-8}), heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, $-SO_2N$ (alquilo C_{1-6}) $_{1-2}$, $-SO_2$ alquilo C_{1-6} , $-SO_2CF_3$, $-SO_2CF_2H$, alquilsulfonilo C_{1-10} , amino, (alquil C_{0-10}) $_{1-2}$ amino, $-(oxi)_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ N(alquil C_{0-10}) $_{1-2}$ acil C_{1-4} aminoalquilo C_{0-10} , $-Si(CH_3)_3$, hidroxilo, (alquilo C_{1-10})OH, alcoxi C_{1-10} , ciano, y haloalquilo C_{1-6} ; en la que dos R^6 y los átomos al que están unidos pueden formar opcionalmente un sistema de anillo saturado de 3, 4, 5 o 6 miembros y en R^6 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes eleccionados entre hidrógeno, hidroxilo, (alquilo C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), (alquilo C_{1-10})OH, halógeno, CO_2H , $-(alquil C_{0-6})CN$, $-O(C=O)$ alquilo C_1-C_6 , NO_2 , trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometilo, trifluoroetilo, $-N-C(O)O$ alquilo (C_{0-6}), alquilsulfonilo C_{1-10} , heteroalquilsulfonilo C_{1-10} , oxo (O=), cicloalquilsulfonilo (C_{3-8}), cicloheteroalquilsulfonilo (C_{3-8}), heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, $-SO_2N$ (alquilo C_{1-6}) $_{1-2}$, $-SO_2$ alquilo C_{1-6} , $-SO_2CF_3$, $-SO_2CF_2H$, alquilsulfonilo C_{1-10} , $-OSi$ (alquilo C_{1-10}) $_3$, $-O$ ($_{0-1}$)haloalquilo(C_{1-10}), amino(alquilo C_{1-6}) $_{0-2}$ y NH_2 ,

En otra realización de la invención, R^6 se selecciona independientemente entre: halógeno, alquil C_{1-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , heteroalquil C_{1-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , arilalquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , cicloalquil C_{3-8} alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , heteroarilalquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , heterocicloalquil (C_{3-8})alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , alquil C_{0-10} amino(oxi) $_{0-1}$ carbonilalquilo C_{0-10} , alquil C_{1-10} (oxi) $_{0-1}$ carbonilaminoalquilo C_{0-10} , Oxo (=O), sulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, $-SO_2$ alquilo C_{1-6} , $-SO_2CF_3$, $-SO_2CF_2H$, $-Si(CH_3)_3$, (alquil C_{0-10}) $_{1-2}$ amino, hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , (alquilo C_{1-10})ciano, ciano, y haloalquilo C_{1-6} ; en la que dos R^6 y los átomos al que están unidos pueden formar opcionalmente un sistema de anillo saturado de 3, 4, 5 o 6 miembros y en R^6 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes eleccionados entre hidrógeno, hidroxilo, (alquilo C_{1-6}), (alcoxi C_{1-6}), (alquilo C_{1-10})OH, halógeno, CO_2H , $-(alquil C_{0-6})CN$, $-O(C=O)$ alquilo C_1-C_6 , NO_2 , trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometilo, trifluoroetilo, $-N-C(O)O$ alquilo (C_{0-6}), alquilsulfonilo C_{1-10} , heteroalquilsulfonilo C_{1-10} , oxo (O=), cicloalquilsulfonilo (C_{3-8}), cicloheteroalquilsulfonilo (C_{3-8}), heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, $-SO_2N$ (alquilo C_{1-6}) $_{1-2}$, $-SO_2$ alquilo C_{1-6} , $-SO_2CF_3$, $-SO_2CF_2H$, alquilsulfonilo C_{1-10} , $-OSi$ (alquilo C_{1-10}) $_3$, $-O$ ($_{0-1}$)haloalquilo (C_{1-10}), amino(alquilo C_{1-6}) $_{0-2}$ y NH_2 ,

En una realización particular, R^6 se selecciona independientemente entre: oxo, *tert*-butiloxicarbonilo, metoxi, metilo, 1-hidroximetiletilo, trifluorometilo, flúor, hidroxilo, trifluoroetilo, etoxi, metiletoxilo, ciano, metoxicarbonilo, cloro, hidroximetilo, trimetilsililo, trimetilsililoxi, difluorometilo, etoxicarbonilo, dimetilamino, metilcarbonilo, acetilamino, propilo, isopropilo, piridinilo, morfolinilo, fenilo, piperazinilo, metilsulfonilo, etilo, acetilo, difluorometilsulfonilo, metilsulfonilo, fenilsulfonilo, metilcarbonilamino y R^6 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, hidroxilo, (alquilo C_{1-6}), (alcoxi C_{1-6}), (alquilo C_{1-10})OH, halógeno, CO_2H , $-(alquil C_{0-6})CN$, $-O(C=O)$ alquilo C_1-C_6 , NO_2 , trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometilo, trifluoroetilo, $-NC(O)O$ alquilo (C_{0-6}), alquilsulfonilo C_{1-10} , heteroalquilsulfonilo C_{1-10} , oxo (O=), cicloalquilsulfonilo (C_{3-8}), cicloheteroalquilsulfonilo (C_{3-8}), heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, $-SO_2N$ (alquilo C_{1-6}) $_{1-2}$, $-SO_2$ alquilo C_{1-6} , $-SO_2CF_3$, $-SO_2CF_2H$, alquilsulfonilo C_{1-10} , $-OSi$ (alquilo C_{1-10}) $_3$, $-O$ ($_{0-1}$)haloalquilo (C_{1-10}), amino(alquilo C_{1-6}) $_{0-2}$ y NH_2 .

En una realización, R^6 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, metilo, flúor, trifluorometilo, hidroximetilo, oxo, hidroxilo y metoxi.

En una realización, los compuestos de la presente invención son inhibidores selectivos de JAK1 con respecto a JAK2. La determinación de la selectividad relativa de un compuesto dado para la inhibición de JAK1 se define como un índice relativo (valor de la CI_{50} de JAK2/valor de la CI_{50} de JAK1) de al menos 2. En otra realización más, para un compuesto dado, el índice relativo (valor de la CI_{50} de JAK2/valor de la CI_{50} de JAK1) es al menos 5.

"Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

"Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.

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

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

5 El término "composición", como en composición farmacéutica, pretende incluir un producto que comprende el(los) principio(s) activo(s), y el(los) ingrediente(s) inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que componen el transportador, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada
10 premezclando un compuesto de fórmula I, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa "no sustituido o sustituido", y, por lo tanto, las fórmulas estructurales genéricas descritas en el presente documento abarcan compuestos que contienen el sustituyente opcional especificado y también compuestos que no contienen el sustituyente opcional.
15

Cada variable se define independientemente cada vez que aparece, dentro de las definiciones genéricas de la fórmula estructural. Por ejemplo, cuando hay más de un sustituyente para arilo/heteroarilo, cada sustituyente se selecciona independientemente en cada caso, y cada sustituyente puede ser igual o diferente a los demás. Como otro ejemplo, para el grupo $-(CR^3R^3)_2-$, cada caso de los dos grupos R^3 puede ser igual o diferente. Como se usa en el presente documento, a no ser que se indique expresamente otra cosa, cada referencia a un compuesto específico de la presente invención o a una fórmula genérica de los compuestos de la presente invención pretende incluir el uno o más compuestos así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
20

Isómeros ópticos - Diastereómeros - Isómeros geométricos - Tautómeros
25

Los compuestos de fórmula I contienen uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Se pretende que la presente invención comprenda todas dichas formas isoméricas de los compuestos de fórmula I, tanto como especies individuales o mezclas de las mismas.
30

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

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir con diferentes puntos de unión del hidrógeno, denominados tautómeros. Un ejemplo de ese tipo puede ser una cetona y su forma enólica, lo que se conoce como tautómeros ceto-enol. Tanto los tautómeros individuales como las mezclas de los mismos están abarcados en los compuestos de fórmula I.
35

Entre las formas específicas de la presente invención se incluye un compuesto que se selecciona del grupo constituido por los compuestos sujeto de los ejemplos de la presente memoria descriptiva o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
40

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden aparecer como "estereoisómeros" que incluyen racematos y mezclas racémicas, mezclas enantioméricas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diferentes sustituyentes de la molécula. Cada uno de estos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos, y se pretende que todos posibles isómeros ópticos y diastereoisómeros tanto en mezclas como compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos en el ámbito de la presente invención. Se pretende que la presente invención comprenda todas dichas formas isoméricas de estos compuestos. Cuando los enlaces hacia el carbono quiral se representen gráficamente como líneas rectas en las Fórmulas de la invención, se entiende que ambas configuraciones (R) y (S) del carbono quiral y, por tanto, ambos enantiómeros y mezclas de los mismos, están abarcados por la Fórmula. Por ejemplo, la Fórmula I muestra la estructura de la clase de compuestos sin una estereoquímica específica. Cuando los compuestos de la presente invención contienen un centro quiral, el término "estereoisómero" incluye tanto enantiómeros como mezclas de enantiómeros, tal como la mezcla 50:50 específica que se denomina como mezcla racémica.
45
50
55

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existen en formas estereoisoméricas diferentes. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I), así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, ambas formas cis y trans, así como sus mezclas, quedan abarcadas en el alcance de la invención.
60

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias químicas por métodos bien conocidos en la técnica, tal como, por ejemplo, por cromatografía y/o
65

5 cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse mediante la conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, mediante hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros se pueden separar también mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

10 Es posible también que los compuestos de Fórmula (I) existan en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas están incluidas en el alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención.

15 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a la presencia de carbonos asimétricos en varios sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, están incluidos en el alcance de la presente invención, ya que son isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, ambas formas cis y trans, así como sus mezclas, quedan abarcadas en el alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención.) Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención, por ejemplo, pueden estar sustancialmente exentos de otros isómeros, o pueden estar premezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros o con otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener una configuración S o R tal como se define en las recomendaciones de la IUPAC de 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, tiene por objeto ser igualmente de aplicación a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

20 30 En la presente solicitud, cuando un compuesto estereomérico concreto se nombra utilizan un "y" en la designación estereomérica, por ejemplo, 1-(2S, 3S y 2R, 3R)-3-ciclobutan-2-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida, el "y" indica una mezcla racémica de los enantiómeros. Es decir, los enantiómeros individuales no se aislaron de forma individual.

35 Cuando la nomenclatura estereomérica incluye "o", por ejemplo, 1-(2S, 3S o 2R, 3R)-3-ciclobutan-2-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida, el "o" indica que se ha llevado a cabo una resolución quiral del racemato en sus enantiómeros individuales, pero que la actividad óptica real del enantiómero específico no se ha determinado.

40 Las síntesis independientes de estos diastereoisómeros o sus separaciones cromatográficas se puede conseguir tal como se conoce en la técnica mediante las modificaciones adecuadas de la metodología divulgada en el presente documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante la cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, en caso necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar de forma que se puedan aislar los enantiómeros individuales. La separación puede realizarse por métodos bien conocidos en la técnica, tal como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de separación de los diastereómeros individuales por métodos convencionales, como la cristalización fraccionada o la cromatografía. La reacción de acoplamiento es frecuentemente la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Los derivados diastereoméricos se pueden convertir después en los enantiómeros puros mediante escisión del resto quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también se puede separar directamente por métodos cromatográficos usando fases estacionarias quirales, métodos que son bien conocidos en la técnica. Como alternativa, se puede obtener cualquier enantiómero o compuesto mediante síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida por métodos bien conocidos en la técnica.

55 Sales

60 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales procedentes de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina,

morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

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

10 Se entenderá que, salvo que se especifique otra cosa, las referencias al compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id y Ie, subpoblaciones del mismo, realizaciones del mismo, así como compuestos específicos, también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables.

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

20 Compuestos marcados

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

35 Utilidades

El compuesto de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas se pueden usar para tratar o prevenir un variedad de dolencias o enfermedades mediadas por las quinasas Janus, especialmente enfermedades o dolencias que se puedan mejorar por la inhibición de una quinasa a Janus tal como JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. Dichas dolencias y enfermedades incluyen, aunque sin limitaciones:

(1) artritis, incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil, y artritis psoriásica; (2) asma y otras enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, incluyendo asma crónica, asma tardía, hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma debida al polvo, obstrucción recurrente de las vías respiratorias, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluyendo enfisema; (3) enfermedades o trastornos autoinmunitarios, incluidos los designados como trastornos autoinmunitarios de un único órgano o de un único tipo de célula, por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmunitaria, gastritis atrófica autoinmunitaria, o anemia perniciosa, encefalomiелitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmune, oftalmia del simpático, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopática membranosa, las consideradas que implican un trastorno autoinmunitario sistémico, por ejemplo, lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y pénfigo ampolloso, y enfermedades autoinmunitarias adicionales, que pueden estar basadas en linfocitos B (humorales) o en linfocitos T, incluido el síndrome de Cogan, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, alopecia autoinmunitaria, diabetes de tipo I o de inicio juvenil, y tiroiditis; (4) cánceres o tumores, incluido el cáncer del tracto alimentario/gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de piel incluyendo tumor de mastocitos y carcinoma de células escamosas, cáncer de mama y mamario, cáncer ovárico, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, incluida la leucemia mielógena aguda y la leucemia mielógena crónica, cáncer de riñón, cáncer broncopulmonar, cáncer muscular, cáncer de hueso, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, melanoma incluido el melanoma oral y el melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mielomas incluidos el mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, retinopatía diabética proliferativa y trastornos asociados con la angiogénesis, incluidos los tumores sólidos; (5) diabetes, incluyendo la diabetes de tipo I y complicaciones derivadas de la diabetes; (6) enfermedades, trastornos o dolencias oculares, incluyendo las enfermedades autoinmunitarias del ojo, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis incluida la uveítis asociada con la enfermedad de Behcet y la uveítis inducida por lentillas, queratitis, queratitis herpética, queratitis de conos, distrofia corneal epitelial,

queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, queratoconjuntivitis seca (sequedad del ojo), flictenula, iridociclitis, sarcoidosis, oftalmopatía endocrina, oftalmítis del simpático, conjuntivitis alérgica, y neovascularización ocular; (7) inflamaciones intestinales, alergias or conditions including enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinófila, y mastocitis; (8) enfermedades neurodegenerativas incluyendo enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral, o enfermedad neurodegenerativa causada por una lesión traumática, golpe, neurotoxicidad por glutamato o hipoxia; lesión por isquemia/reperfusión en apoplejía, isquemia miocárdica, isquemia renal, ataque cardíaco, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis y arterioesclerosis, hipoxia de órgano y agregación plaquetaria; (9) enfermedades, dolencias o trastornos cutáneos, incluyendo dermatitis atópica, eccema, psoriasis, esclerodermia, prurito y otras dolencias pruríticas; (10) reacciones alérgicas que incluyen anafilaxia, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, urticaria alérgica, angioedema, asma alérgica, o reacción alérgica a picaduras de insectos, alimento, fármacos o polen; (11) rechazo de trasplante, incluyendo rechazo de trasplante de los islotes del páncreas, rechazo de trasplante de médula ósea, enfermedad del injerto contra el huésped, rechazo de trasplante de órganos y células tales como la médula ósea, cartílago, córnea, corazón, disco intervertebral, islotes, riñón, miembros, hígado, pulmón, músculo, mioblastos, nervio, páncreas, piel, intestino delgado, o tráquea, y xenotrasplantes.

Por consiguiente, otro aspecto de la presente divulgación proporciona un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediada por JAK, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. En una realización, tales enfermedades incluyen asma y artritis reumatoide.

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

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

Otro aspecto de la divulgación es el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo y un segundo agente activo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mejorado por la inhibición selectiva de una quinasa Janus JAK1 con respecto a JAK2.

Intervalos de dosis

La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula I, por supuesto, variará con la naturaleza y la gravedad de la dolencia que se va a tratar y con el compuesto de fórmula I concreto y su ruta de administración. También variará de acuerdo con varios factores que incluyen la edad, peso, estado de salud general, el género, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la respuesta del paciente individual. En general, la dosis diaria es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferentemente de 0,01 mg a aproximadamente 10 mg por kg. Por otro lado, en algunos casos, puede ser necesario usar dosis no comprendidas en dichos límites.

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

Composiciones Farmacéuticas

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

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o

gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosos. Los comprimidos contienen el principio activo en una premezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta forma una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material con tiempo de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden revestir mediante la técnica descrita en las patentes de Estados Unidos 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos osmóticos terapéuticos para una liberación controlada.

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

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

Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de aráquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Para proporcionar una preparación oral sabrosa, se pueden añadir agentes edulcorantes como los que se han definido anteriormente, así como agentes aromatizantes. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en premezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

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

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un agente conservante, y agentes saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una solución oleaginosa o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butano diol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. También se pueden usar codisolventes tales como etanol, propilenglicol, o polietilenglicoles. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión.

Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de los inyectables.

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

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

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

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

45 Tal como se ha señalado anteriormente, además de los principios activos, el polvo inhalable incluye preferentemente un transportador farmacéuticamente aceptable, que puede estar compuesto de cualquier material o combinación de materiales farmacológicamente inertes que sean aceptables para inhalación. Ventajosamente, las partículas transportadoras están compuestas por uno o más azúcares cristalinos; las partículas transportadoras pueden estar compuestas de uno o más alcoholes azucarados o polioles. Preferentemente, las partículas transportadoras son partículas de dextrosa o lactosa, especialmente lactosa. En realizaciones de la presente invención que utilizan inhaladores de polvo seco convencionales, tales como los Handihaler, Rotohaler, Diskhaler, Twisthaler y Turbohaler, el tamaño de partícula de las partículas transportadoras puede estar comprendida de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros. En algunas de estas realizaciones, el tamaño de partícula de las partículas transportadoras puede estar comprendida de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 120 micrómetros. En determinadas otras realizaciones, el tamaño de al menos un 90 % en peso de las partículas transportadoras es menor de 1000 micrómetros y preferentemente está comprendido entre 60 micrómetros y 1000 micrómetros. El tamaño relativamente grande de estas partículas transportadoras proporciona buenas características de flujo y de arrastre. Cuando está presente, la cantidad de partículas transportadoras será por lo general de hasta el 95 %, por ejemplo, hasta el 90 %, ventajosamente hasta el 80 % y preferentemente de hasta el 50 % en peso basado en el peso total del polvo. La cantidad de cualquier material excipiente fino, si estuviera presente, puede ser hasta el 50 % y ventajosamente de hasta el 30 %, especialmente hasta el 20 %, en peso, basado en el peso total del polvo. El polvo puede contener opcionalmente un modificador del rendimiento, tal como L-leucina u otro aminoácido, y/o sales metálicas de ácido esteárico tales como estearato de magnesio o de calcio.

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

Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de fórmula I. (Para los fines de esta solicitud, la aplicación tópica deberá incluir colutorios y gárgaras). Las formulaciones tópicas generalmente comprenderán un transportador farmacéutico, codisolvente, emulsionante, potenciador de la penetración, sistema conservante, y emoliente.

5

Combinaciones con otros fármacos

Para el tratamiento y la prevención de enfermedades mediadas por JAK, el compuesto de fórmula I se puede administrar simultáneamente con otros agentes terapéuticos. Así, en otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades mediadas por JAK que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, la EPOC, asma y rinitis alérgica, un compuesto de fórmula I se puede combinar con agentes tales como: (1) inhibidores de TNF- α tales como Remicade® y Enbrel®; (2) inhibidores no selectivos de COX-I/COX-2 (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); (3) inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib); (4) otros agentes para el tratamiento de la artritis reumatoide que incluyen metotrexato a baja dosis, lefunomida, ciclesonida, hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral; (5) inhibidor de la síntesis de leucotrieno, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como zileuton; (6) antagonista del receptor LTD4, tales como zafirlukast, montelukast y pranlukast; (7) inhibidor de PDE4 tal como roflumilast; (8) antagonistas del receptor antihistamínico H1, tales como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina, y clorfeniramina; (9) agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas del adrenoceptor α 1 y α 2, tales como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropranolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, y clorhidrato de etilnorepinefrina; (10) agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, bromuro de aclindinio, glicopirrolato, pirenzepina y telenzepina; (11) agonistas del β -adrenoceptor tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, y pirbuterol, o metilxantinas, incluyendo teofilina y aminofilina, cromoglicato de sodio; (12) mimético del factor de crecimiento de tipo insulina I (IGF-1); (13) glucocorticoides inhalados con efectos secundarios sistémicos reducidos, tales como prednisona, prednisolona, flunisolida, acetonida de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona.

MÉTODOS DE SÍNTESIS

ESQUEMAS Y EJEMPLOS

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

40

ACN	acetonitrilo
MeCN	acetonitrilo
BAST	trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre
SFC quiral	cromatografía de fluidos supercríticos quiral
CO ₂	dióxido de carbono
CS ₂ CO ₃	carbonato de cesio
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DSC	carbonato de N,N-disuccinimidilo
EDC	3-(etiliminometilenoamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina
EtOAc	acetato de etilo
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HCl	cloruro de hidrógeno

HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
IPA	2-propanol
LDA	diisopropilamida de litio
<i>m</i> -CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
EMBR	espectrometría de masas de baja resolución
MeI	yodometano
Me-THF	2-metiltetrahidrofurano
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MP-(OAc) ₃ BH	triacetoxiborohidruro en soporte sólido (macroporoso)
MPLC	cromatografía de líquidos de media presión
NaH	hidruro sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NaBH ₄	borohidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOMe	metóxido de sodio
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
POCl ₃	oxicloruro de fósforo(V)
PyBOP	hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
SEM-C1	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiliaCat® DPP-Pd	difenilfosfina paladio (II) unido a sílice
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBS-C1	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo
Me ₄ ^t Bu-X-Phos	di- <i>tert</i> -butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano
NMO	N-óxido de 4-metilmorfolina
TPAP	tetra- <i>n</i> -propilamonio perruthenate (VII)
HCOOH	ácido fórmico
K ^t OBu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
Na ₂ S ₂ O ₅	metabisulfito sódico
RMN	resonancia magnética nuclear
TLC	cromatografía de capa fina
(EtO) ₂ P(O)CH ₂ CN	(cianometil)fosfonato de dietilo
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
KCN	cianuro de potasio
Si-DMT	Dimercaptotriazina soportada sobre gel de sílice
TMS	trimetilsilano
CF ₃ TMS	(trifluorometil)trimetilsilano

Abreviaturas de grupos alquilo

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

MÉTODOS DE SÍNTESIS

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

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

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

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

La temperatura ambiente es 15-25 °C.

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

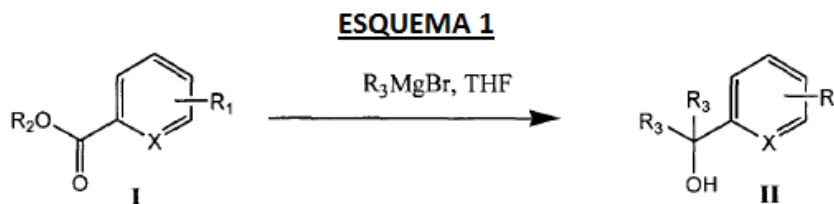
25 El curso de las reacciones fue seguido mediante cromatografía en capa fina (TLC), y/o CLEM y/o RMN y los tiempos de reacción se proporcionan solo como ilustración.

Todos los productos finales se analizaron mediante RMN y CLEM.

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

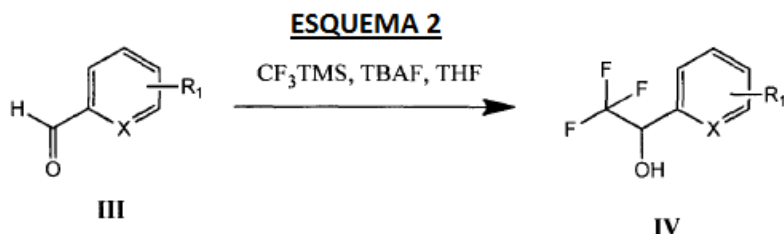
30 Método 1

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

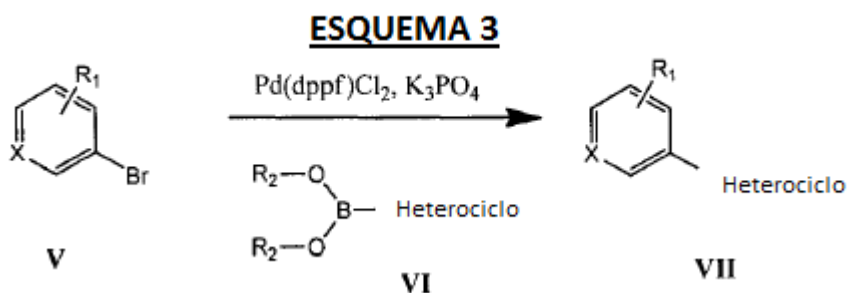


Método 2

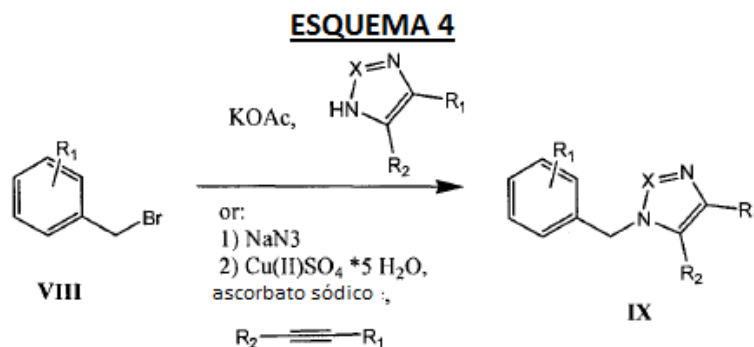
- Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 2. Un equivalente del anión trifluorometilo, tal como CF_3TMS , se hace reaccionar con TBAF y un (hetero)arilaldehído **III** adecuadamente sustituido en un disolvente apropiado, disolventes tales como THF, para producir los compuestos intermedios **IV** usados en la síntesis de los ejemplos de la presente invención.

10 **Método 3**

- Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 3. Los ésteres de heteroarilboronato o ácidos borónicos **VI** se acoplan de forma cruzada a bromuros de (hetero)arilo **V** opcionalmente sustituidos usando un complejo de paladio adecuado, tal como $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, y una base apropiada, tal como K_3PO_4 , en un disolvente o mezcla de disolventes compatible, tal como dioxano:agua 10:1 v:v, a una temperatura de, o de aproximadamente 90°C , para producir los compuestos intermedios **VII** en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

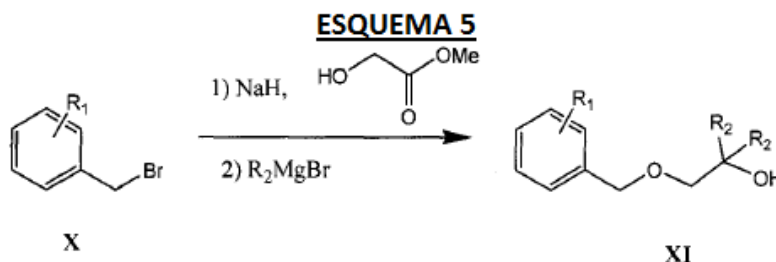
20 **Método 4**

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



Método 5

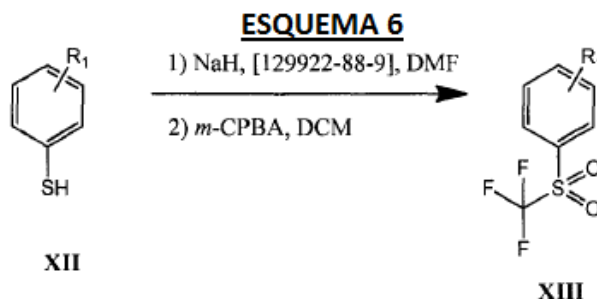
Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 5. Los bromuros de bencilo **X** adecuadamente sustituidos se pueden hacer reaccionar con hidroxiacetato de metilo en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico y, después,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



10

Método 6

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 6. Los tiofenoles **XII** adecuadamente sustituidos se hacen reaccionar con una base adecuada, tal como hidruro sódico, y un agente trifluorometilante, tal como trifluorometanosulfonato de 5-(trifluorometil)dibenzo[*b,d*]tiofenio a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, tal como DMF. El compuesto intermedio resultante se oxida a la correspondiente sulfona **XIII** con un oxidante adecuado, tal como *m*-CPBA, para dar como resultado un compuesto intermedio usado en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

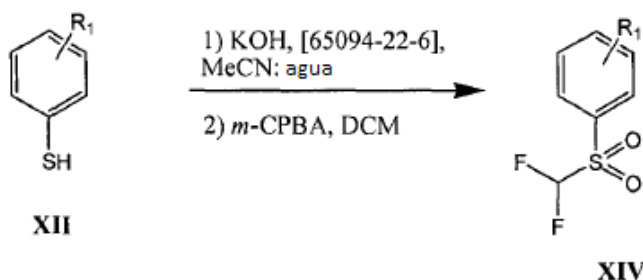


20

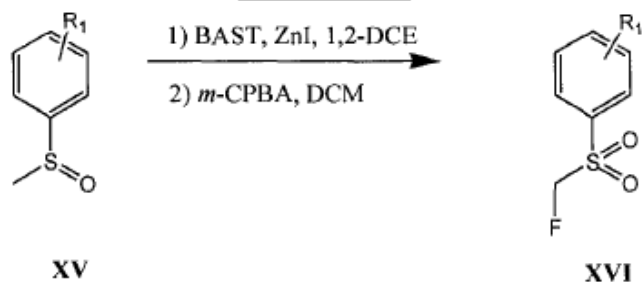
Método 7

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 7. Los tiofenoles **XII** adecuadamente sustituidos se hacen reaccionar con una base adecuada, tal como hidróxido potásico, y un agente difluorometilante, tal como [bromo(difluoro)metil]fosfonato de dietilo, en un disolvente o mezcla de disolventes adecuado, tal como MeCN:agua 1:1 v.v. El compuesto intermedio resultante se oxida a la correspondiente sulfona **XIV** con un oxidante adecuado, tal como *m*-CPBA, para dar como resultado un compuesto intermedio usado en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

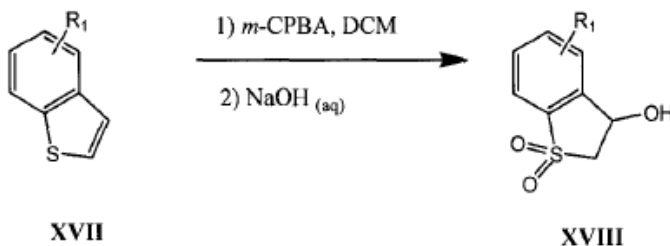
30

ESQUEMA 7**Método 8**

- 5 Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 8. Los arilsulfóxidos **XV** adecuadamente sustituidos se hacen reaccionar con un ácido de Lewis, tal como yoduro de cinc, y una fuente de flúor nucleófilo, tal como BAST, en un disolvente, tal como 1,2-DCE, a una temperatura de, o aproximadamente, 40 °C. El compuesto intermedio resultante se oxida a la correspondiente sulfona **XVI** con un oxidante adecuado, tal como *m*-CPBA, para dar como resultado un compuesto intermedio usado en la síntesis de ejemplos de la presente invención.
- 10

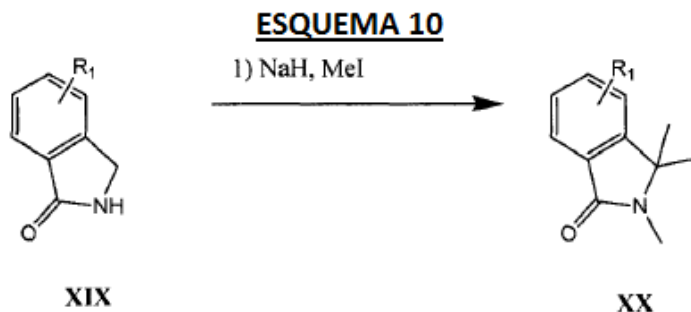
ESQUEMA 8**Método 9**

- 15 Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 9. Los benzotiofenos **XVII** adecuadamente sustituidos se oxidan a las correspondientes sulfonas con un oxidante adecuado, tal como *m*-CPBA, y, a continuación, se hidroxilan con agitación en una solución acuosa de hidróxido de sodio a una temperatura de, o aproximadamente 100 °C para proporcionar los compuestos intermedios **XVIII** en la síntesis de ejemplos de la presente invención.
- 20

ESQUEMA 9**Método 10**

- 25 Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 10. Las 2,3-dihidro-1H-isoindolonas **XIX** adecuadamente sustituidas se pueden polimetilar usando una

base adecuada, tal como hidruro sódico y yoduro de metilo para proporcionar los compuestos intermedios **XX** usados en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

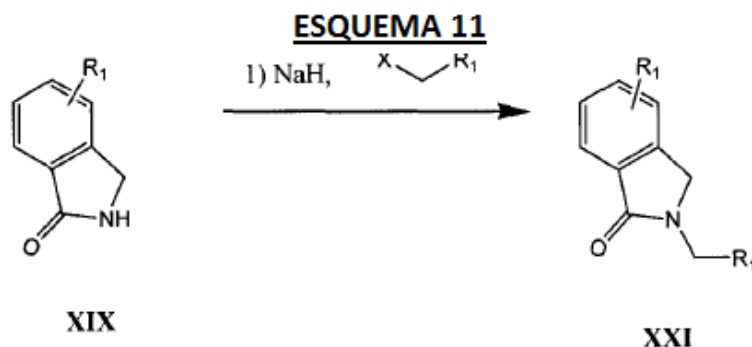


5

Método 11

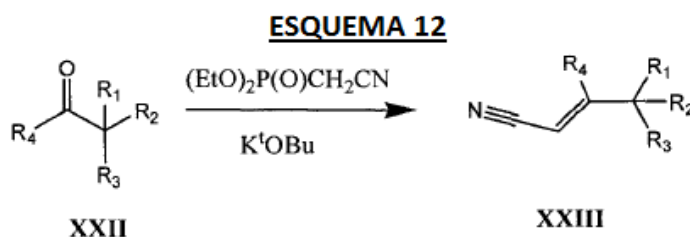
Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 11. Las 2,3-dihidro-1H-indolonas **XIX** adecuadamente sustituidas se pueden monoalquilar usando una base adecuada, tal como hidruro sódico, y agentes alquilantes opcionalmente sustituidos para proporcionar los compuestos intermedios **XXI** en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

10

15 **Método 12**

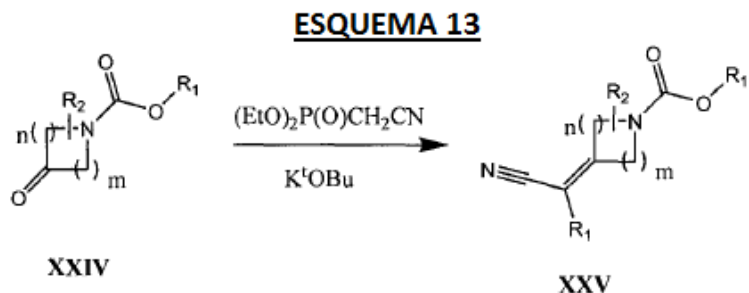
Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 12. Los alquilaldehídos/cetonas **XXII** adecuadamente sustituidos se condensan con (cianometil)fosfonato de dietilo en presencia de una base adecuada, tal como *tert*-butóxido de potasio para producir acrilonitrilos **XXIII** sustituidos usados como compuestos intermedios en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

20

25 **Método 13**

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 13. Las cetonas heterocíclicas **XXIV** protegidas con carbamato opcionalmente sustituido se condensan

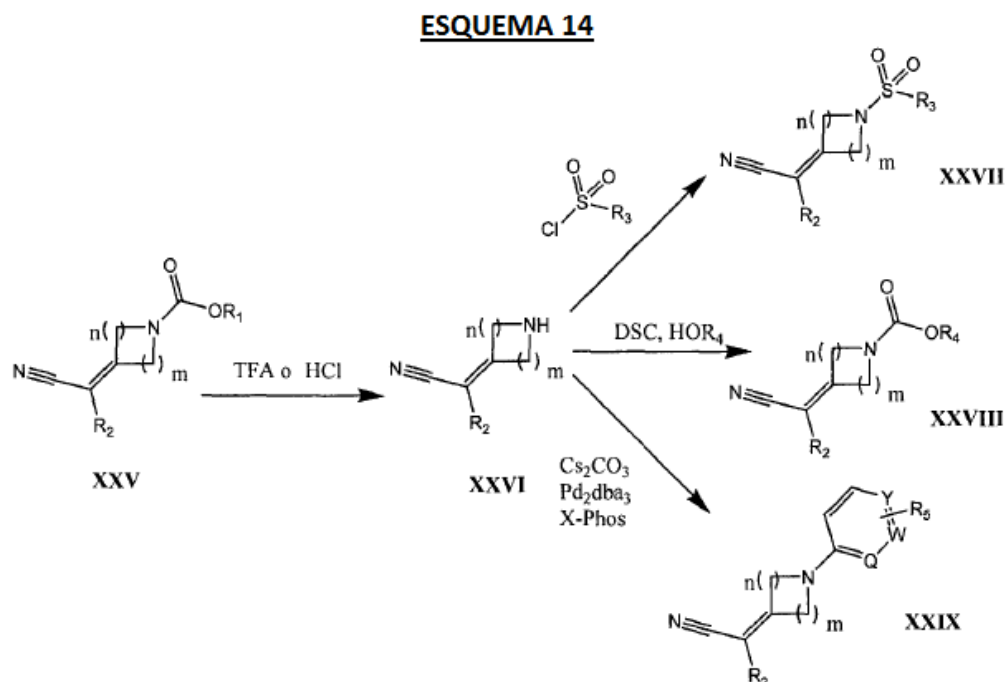
con (cianometil)fosfonato de dietilo en presencia de una base adecuada, tal como *tert*-butóxido de potasio, para producir acrilonitrilos **XXV** opcionalmente sustituidos usados como compuestos intermedios en la síntesis de ejemplos de la presente invención.



5

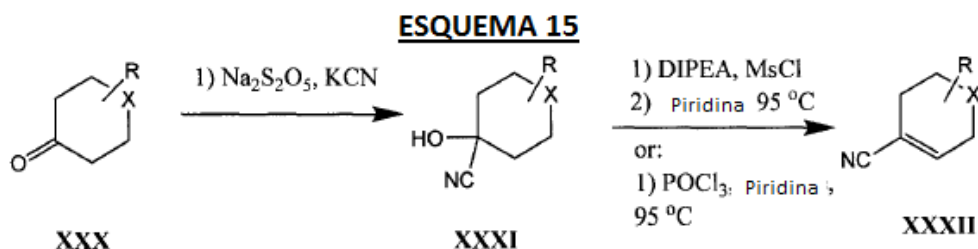
Método 14

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 14. Los acrilonitrilos **XXV** opcionalmente sustituidos protegidos con carbamato se desprotegen en presencia de un ácido adecuado, tal como TFA o HCl, para formar los compuestos intermedios de amino **XXVI** que se derivatizan adicionalmente para formar sulfonamida **XXVII**, uretano **XXVIII**, y compuestos N-arilados **XXIX**. Los derivados de sulfonamida **XXVII** se forman haciendo reaccionar acrilonitrilos opcionalmente sustituidos desprotegidos con cloruros de sulfoilo opcionalmente sustituidos en un disolvente adecuado, tales como DCM, usando una base apropiada, tal como DIPEA. Los derivados de urea **XXVIII** se forman haciendo reaccionar acrilonitrilos opcionalmente sustituidos desprotegidos con un equivalente de carbonilo doblemente activado, tal como DSC, y alcoholes opcionalmente sustituidos en presencia de una base adecuada, tal como TEA. Los derivados N-arilados **XXIX** se forman haciendo reaccionar acrilonitrilos opcionalmente sustituidos desprotegidos con haluros de arilo opcionalmente sustituidos usando un sistema de ligando de paladio adecuado, tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y X-Phos, una base apropiada, tal como Cs_2CO_3 , en un disolvente, tal como *t*-BuOH, a una temperatura de, o aproximadamente de, 90 °C.

25 **Método 15**

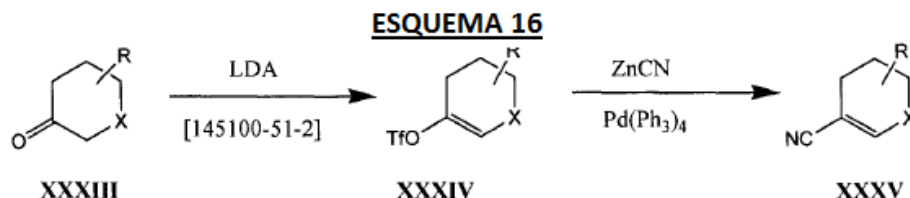
Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el

- Esquema 15. Las cianohiadrinas **XXXI** de cetonas (hetero)cíclicas **XXX** opcionalmente sustituidas se preparan usando una solución acuosa de metabisulfito sódico, seguido de la adición de una fuente de cianuro adecuada, tal como cianuro potásico. La activación del grupo hidroxilo con un agente adecuado, tal como cloruro de mesilo o POCl_3 , seguido de eliminación en condiciones adecuadas, tales como piridina a temperatura de reflujo, produce acrilonitrilos **XXXII** sustituidos usados como compuestos intermedios en la síntesis de ejemplos de la presente invención.



10 Método 16

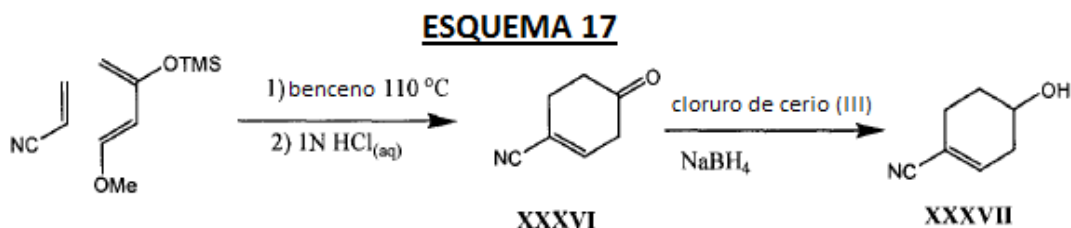
- Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 16. Las cetonas (hetero)cíclicas **XXXIII** opcionalmente sustituidas se enolizan con una base apropiada, tal como LDA, y se hacen reaccionar con un agente triflante adecuado, tal como N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida. El triflato de vinilo **XXXIV** resultante se hace reaccionar con un complejo de paladio adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), y una fuente de cianuro adecuada, tal como cianuro de cinc, para dar como resultado acrilonitrilos **XXXV** sustituidos usados como compuestos intermedios en la síntesis de los ejemplos de la presente invención.



20

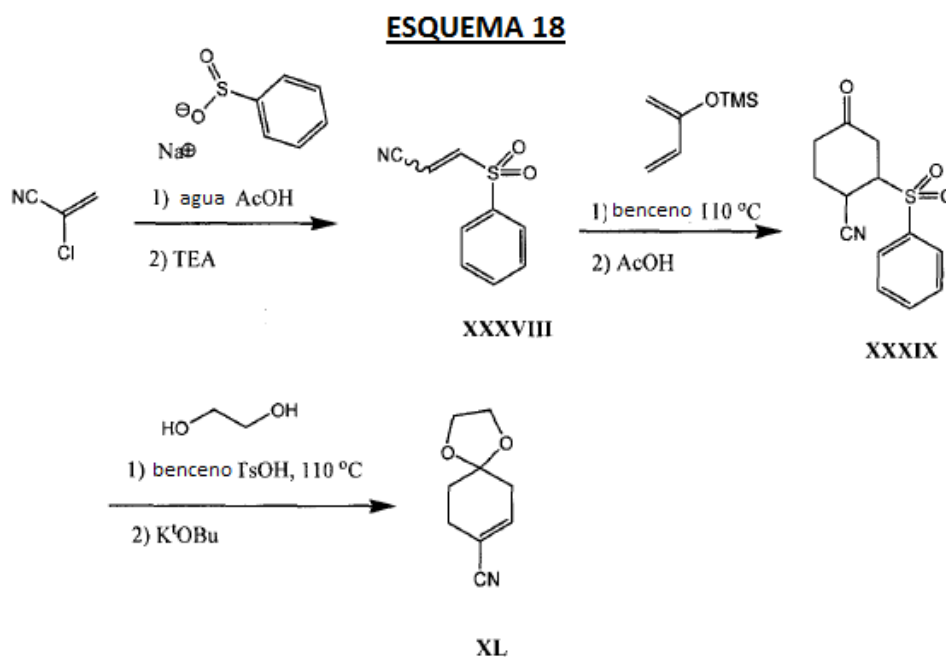
Método 17

- Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 17. Se hace que el acrilonitrilo experimente una ciclación de Diels-Alder con un butadieno adecuadamente sustituido usando condiciones convencionales, tales como benceno a temperatura de reflujo. El producto de cicloadición se desprotege con una solución acuosa ácida, tal como HCl 1N, para proporcionar la ciclohexenona **XXXVI** sustituida, que se hace reaccionar a continuación con un reductor adecuado, tal como cloruro de cerio(III) y borohidruro sódico, para dar como resultado los compuestos intermedios **XXXVII** usados en la síntesis de los ejemplos de la presente invención.



Método 18

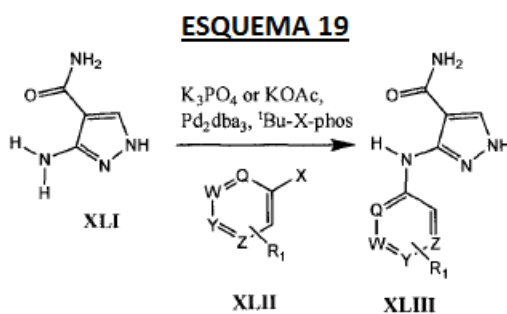
Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 18. 2-Cloroprop-2-enitrilo se hace reaccionar con sal sódica del ácido bencenosulfónico en una solución acuosa de ácido acético. La olefina resultante se regenera eliminando el cloro sustituyente con una base apropiada, tal como TEA. Se hace que el acrilonitrilo **XXXVIII** experimente una ciclación de Diels-Alder con un butadieno adecuadamente sustituido usando condiciones convencionales, tal como benceno a temperatura de reflujo, para producir una ciclohexanona **XXXIX** sustituida con cianobenzosulfona. Esta ciclohexanona **XXXIX** sustituida se protege con etilenglicol en condiciones ácidas, tal como TsOH, en un disolvente apropiado, tales como benceno, a temperaturaS elevadas, por ejemplo a una temperatura de, o aproximadamente, de 110 °C. El acrilonitrilo **XL** sustituido con acetal se obtiene tras la eliminación de la benzosulfona con una base apropiada, tal como *tert*-butóxido de potasio. Esta secuencia sintética da como resultado los compuestos intermedios usados en la síntesis de ejemplos de la presente invención.



15

Método 19

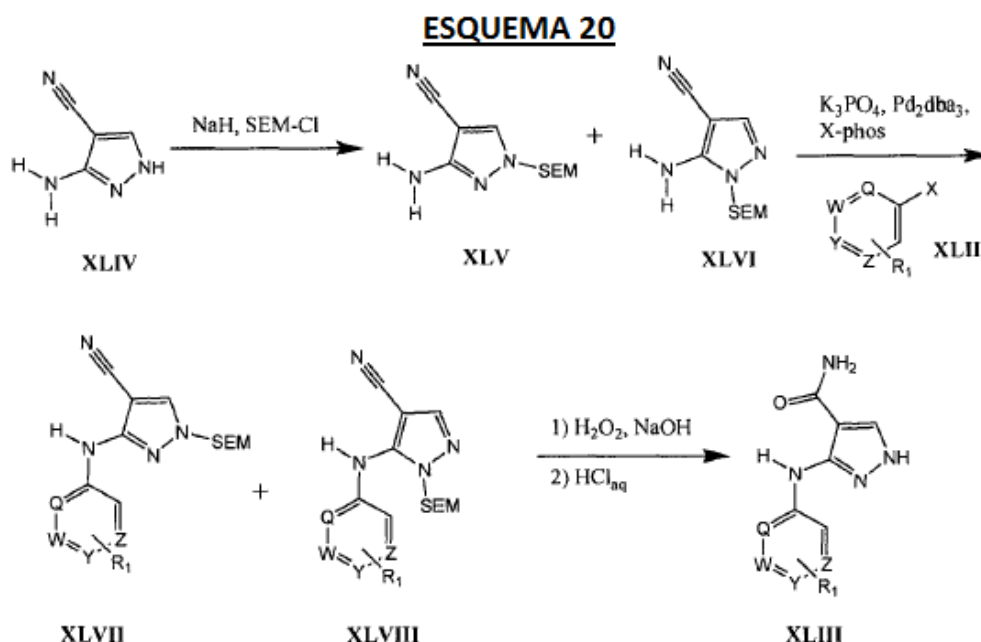
Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 19. La 3-aminopirazol carboxamida **XLI** se acopla de forma cruzada con haluros de (hetero)arilo **XLII** usando un sistema de ligando de paladio catalítico, tal como Pd₂(dba)₃, y Me₄^tBu-X-Phos, con una base adecuada, tal como K₃PO₄ o KOAc, en un disolvente apropiado, tal como 2-propanol, para producir los compuestos intermedios de pirazol **XLIII**.



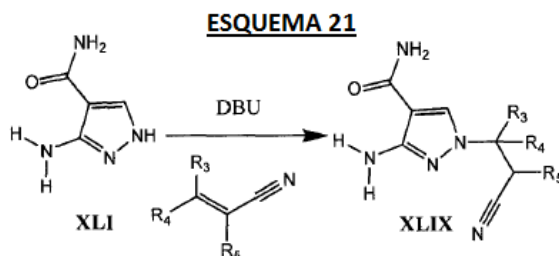
25

Método 20

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 20. el 3-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilo **XLIV** se hace reaccionar con una base adecuada, tal como hidruro sódico, y SEM-Cl, para producir una mezcla de 3-amino pirazoles **XLV** y **XLVI**, que se arilan con un compuesto (hetero)aromático halogenado adecuadamente sustituido **XLII** usando un sistema de ligando de paladio catalítico adecuado, tal como Pd₂(dba)₃ y X-Phos, una base apropiada, tal como K₃PO₄, en un disolvente adecuado, tal como dioxano. Los nitrilos intermedios **XLVII** y **XLVIII** se oxidan a las correspondientes amidas usando un oxidante adecuado, tal como peróxido de hidrógeno mezclado con hidróxido sódico y el grupo SEM se elimina a continuación mediante hidrólisis ácida para producir pirazol **XLIII**, un compuesto intermedio en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

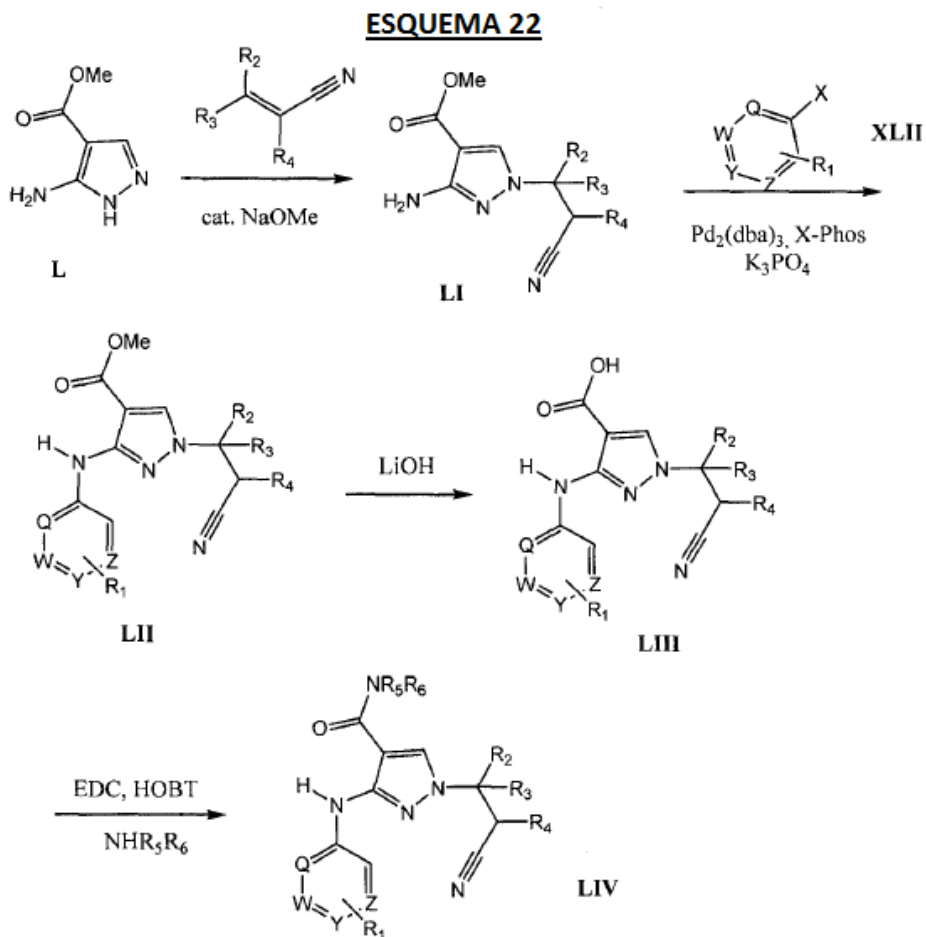
15 **Método 21**

Los procedimientos generales para preparar los compuestos intermedios de la presente invención se describen en el Esquema 21. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH o *tert*-BuOH, la 3-amino-pirazolcarboxamida **XLI** se añade de forma conjugada a los acrilonitrilos opcionalmente sustituidos, incluyendo, pero sin limitación, los ilustrados en los Esquemas números 12-18 para producir pirazol carboxamida alquilada **XLIX**, un compuesto intermedio en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

25 **Método 22**

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 22. El 5-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo **L** se añade de forma conjugada a acrilonitrilos sustituidos incluyendo, pero sin limitación, los ilustrados en los Esquemas números 12-18 en presencia de una base adecuada, tal como

metóxido sódico catalítico. Los compuestos intermedios **LI** resultantes se acoplan de forma cruzada a haluros de (hetero)arilo **XLII** usando un sistema de ligando de paladio catalítico adecuado, tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y X-Phos, y una base apropiada, tal como K_3PO_4 . La saponificación de **LII** usando una solución acuosa de hidróxido, tal como LiOH , seguido de formación de la amida usando condiciones convencionales, tal como EDC, HOBT y aminas primarias y secundarias opcionalmente sustituidas proporciona los ejemplos **LIV** de la presente invención.

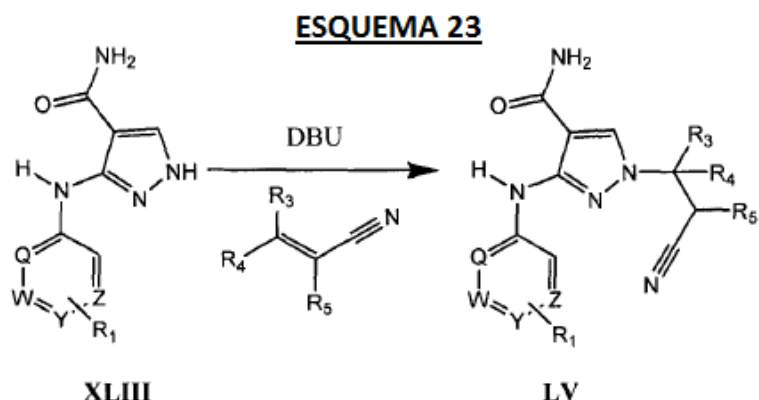


Método 23

10

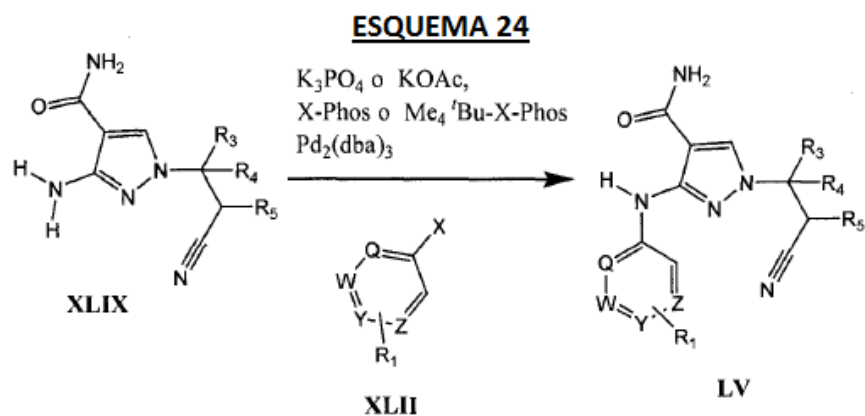
Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 23. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH o *tert*-BuOH, Pirazolcarboxamidas N-(hetero)ariladas **XLIII** se añaden de forma conjugada a acrilonitrilos opcionalmente sustituidos, incluyendo, pero sin limitación, los ilustrados en los Esquemas números 12-18 para producir los ejemplos **LV** de la presente invención.

15

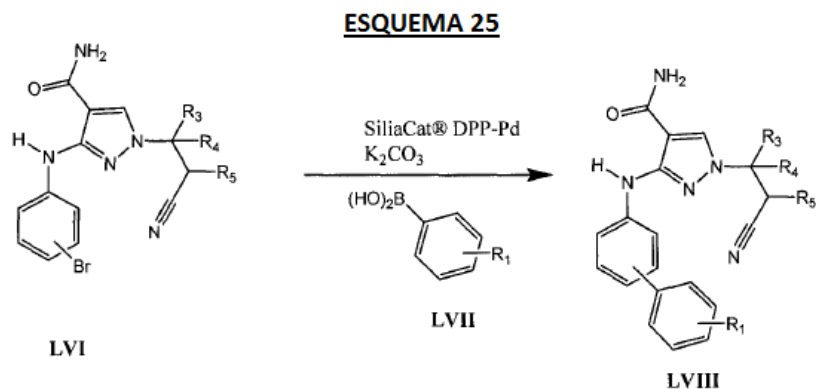
**Método 24**

- 5 Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 24. Las 3-amino pirazolcarboxamidas alquiladas **XLIX** se acoplan de forma cruzada a haluros de (heteroarilo) **XLII** usando un sistema de ligando de paladio catalítico adecuado, tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y X-Phos o $\text{Me}_4^t\text{Bu-X-Phos}$, y una base adecuada, tal como K_3PO_4 o KOAc, en un disolvente, tal como dioxano, para producir los ejemplos **LV** de la presente invención.

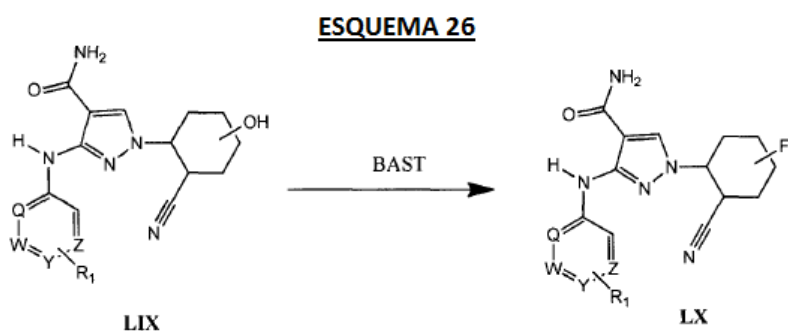
10

**Método 25**

- 15 Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 25. Usando un sistema de paladio en soporte sólido, tal como SiliaCat® DPP-Pd y una base adecuada, tal como, K_2CO_3 , los ácidos borónicos **LVII** opcionalmente sustituidos se acoplan de forma cruzada a pirazoles sustituidos con bromofenilo **LVI** para producir los ejemplos **LVIII** de la presente invención.

**Método 26**

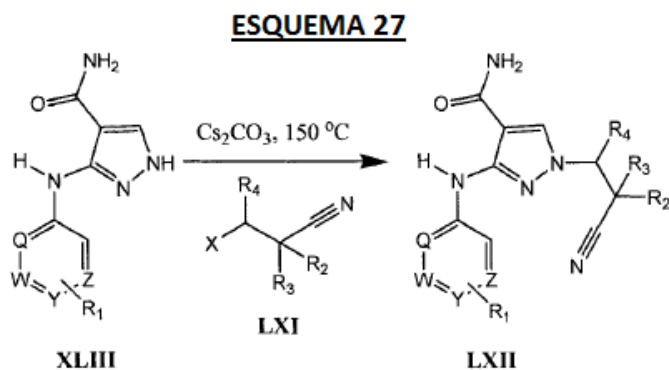
- 5 Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 26. Las aminopirazolcarboxamidas sustituidas con hidroxilo **LIX** se pueden fluorar usando una fuente de flúor nucleófilo, tal como BAST, para dar los ejemplos **LX** de la presente invención.



10

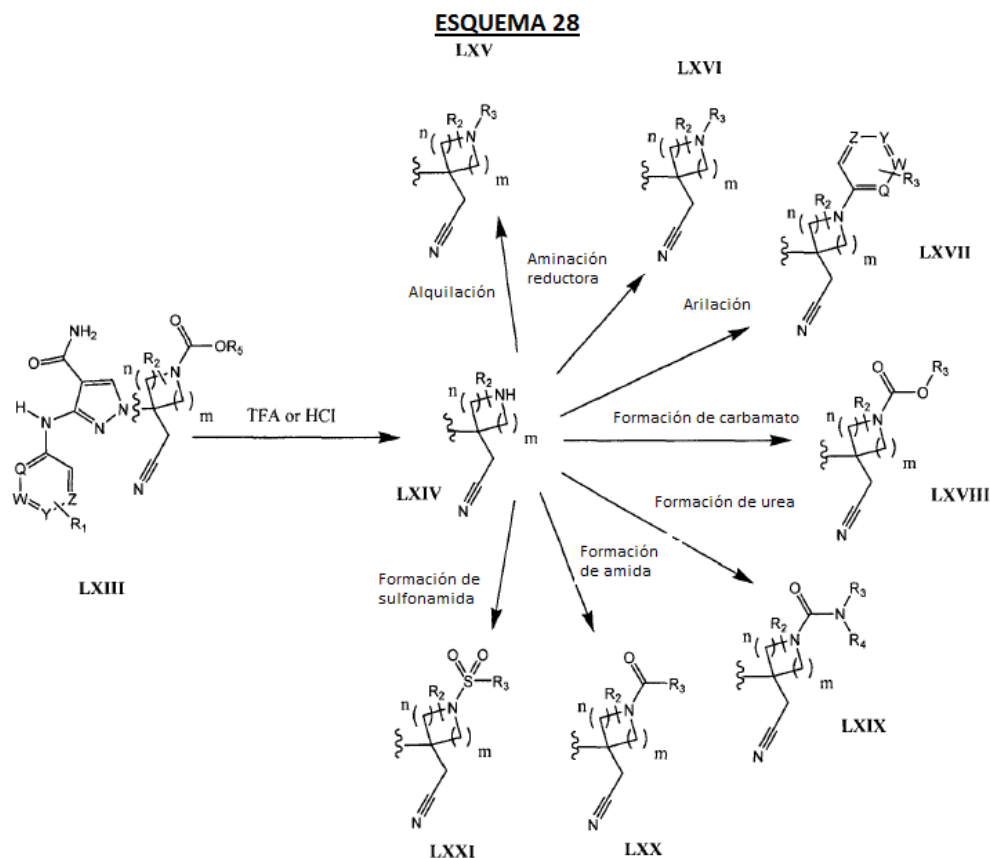
Método 27

- 15 Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 27. Las pirazolcarboxamidas N-(hetero)ariladas **XLIII** se pueden alquilar con haluros de alquilo **LXI** opcionalmente sustituidos usando calor y una base apropiada, tal como Cs_2CO_3 , para dar los ejemplos **LXII** de la presente invención.



Método 28

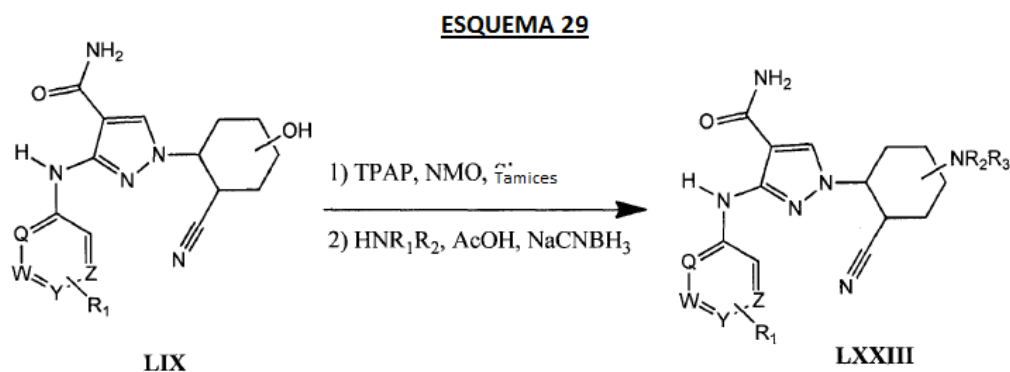
Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 28. Las aminopirazolcarboximidias protegidas con carbamato **LXII** se desprotegen en presencia de un ácido, tal como TFA o HCl, para proporcionar los compuestos intermedios de amino **LXIV** que se derivatizan posteriormente usando condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica para producir los ejemplos de la presente invención. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, **LXV** alquilado, **LXVI** aminado, **LXVII** arilado, **LXVIII** aminado en condiciones reductoras, y derivados de **LXVII** arilados, así como carbamatos **LXVIII**, ureas **LXIX**, amidas **LXX**, y sulfonamidas **LXXI**.



10

Método 29

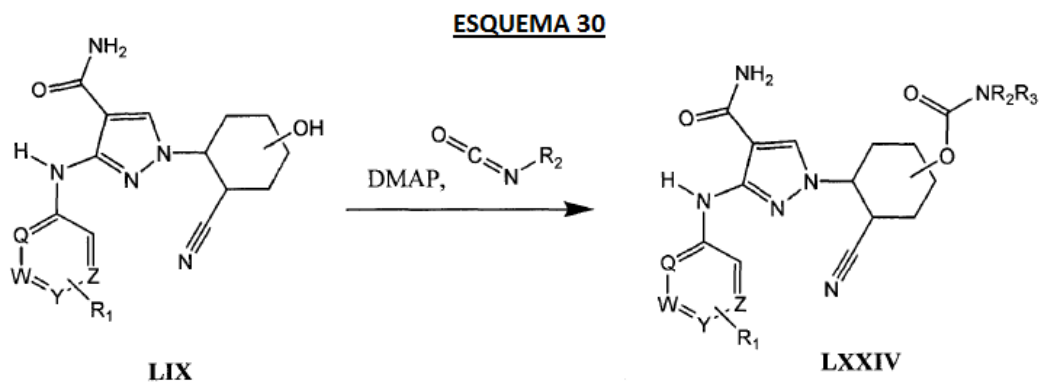
Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 29. Las ciclohexilpirazolcarboximidias hidroxiladas **LIX** se pueden oxidar con un oxidante adecuado, tal como TPAP y NMO, y a continuación someterse a aminación reductora usando condiciones convencionales, tales como AcOH, NACNBH₃ y aminas primarias y secundarias opcionalmente sustituidas, para dar los ejemplos **LXXIII** de la presente invención.



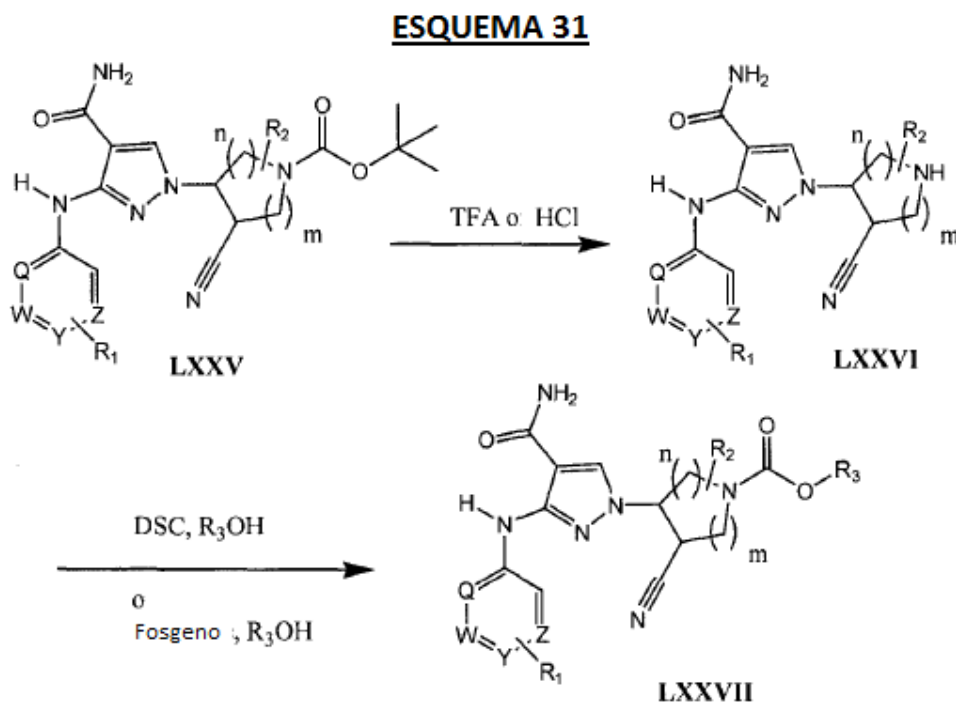
20

Método 30

Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 30. Las ciclohexilpirazolcarboxamidas hidroxiladas **LIX** se pueden hacer reaccionar con isocianatos opcionalmente sustituidos y DMAP para proporcionar los derivados de carbamato **LXXIV** de la presente invención.

**Método 31**

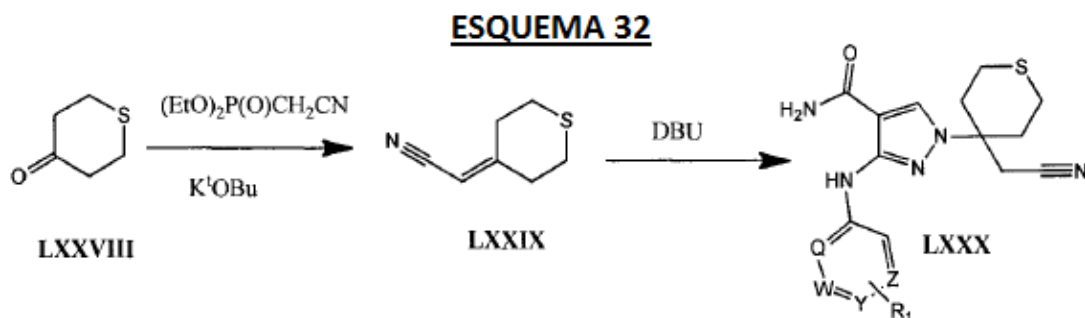
Los procedimientos generales para preparar ejemplos de la presente invención se describen en el Esquema 31. Las pirazolcarboxamidas **LXXV** protegidas con carbamato opcionalmente sustituidas se desprotegen en presencia de un ácido, tal como TFA o HCl, y, a continuación, se hacen reaccionar con alcoholes opcionalmente sustituidos en presencia de un grupo carbonilo doblemente activado, tal como DSC o fosgeno, para dar derivados de carbamato **LXXVII** de la presente invención.

**Método 32**

Las cetonas cíclicas que contienen sulfuro **LXXVIII** se condensan con (cianometil)fosfonato de dietilo en presencia de una base adecuada, tal como *tert*-butóxido de potasio, para producir nitrilos **LXXIX** insaturados opcionalmente

sustituidos usados como compuestos intermedios en la síntesis de ejemplos de la presente invención. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH o *tert*-BuOH, la 3-amino-pirazolcarboxamida **XLIII** se añade de forma conjugada a los acrilonitrilos opcionalmente sustituidos, incluyendo, pero sin limitación, **LXXIX** para producir pirazolcarboxamidas alquiladas, tales como **LXXX**, como ejemplos de la presente invención.

5

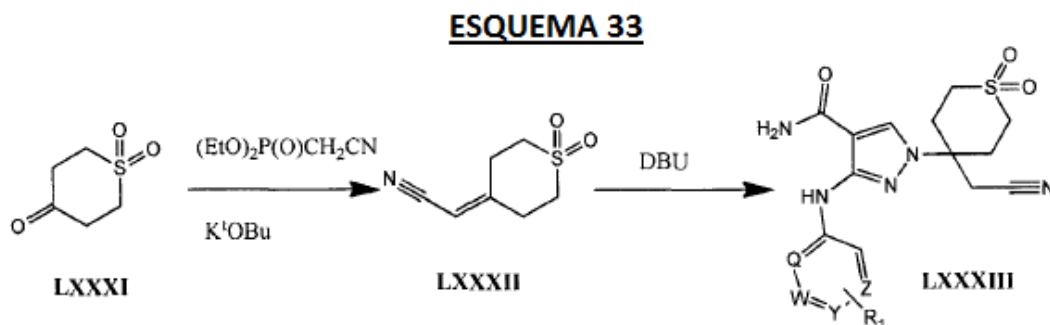


Procedimiento 33

10

Las cetonas cíclicas que contienen sulfona, tales como **LCXXI** se condensan con (cianometil)fosfonato de dietilo en presencia de una base adecuada, tal como *tert*-butóxido de potasio, para producir nitrilos **LXXXII** insaturados opcionalmente sustituidos usados como compuestos intermedios en la síntesis de ejemplos de la presente invención. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH o *tert*-BuOH, la 3-amino-pirazolcarboxamida **XLIII** se añade de forma conjugada a los acrilonitrilos opcionalmente sustituidos, incluyendo, pero sin limitación, **LXXXII** para producir pirazolcarboxamidas alquiladas, tales como **LXXXIII**, como ejemplos de la presente invención.

15



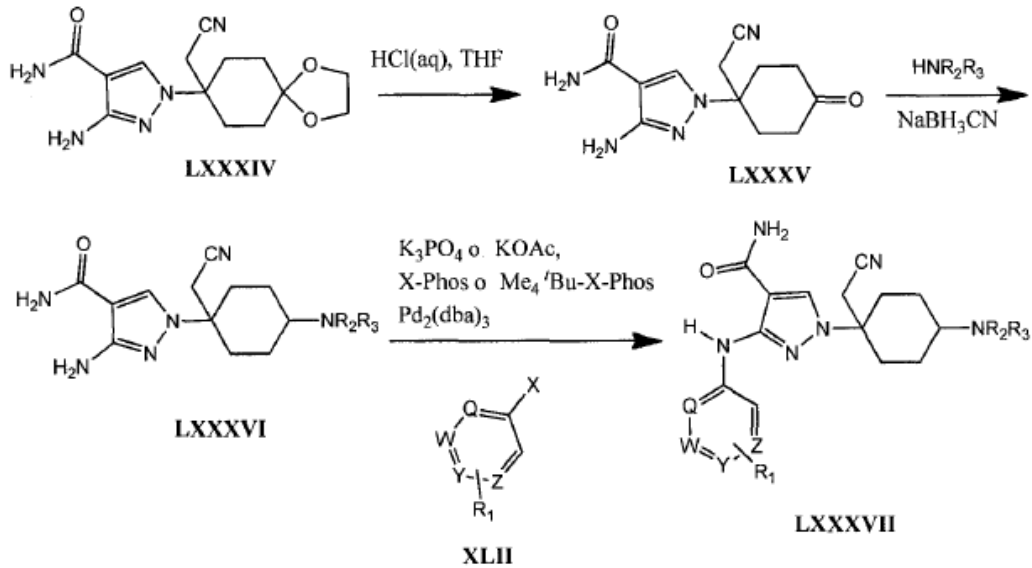
20

Método 34

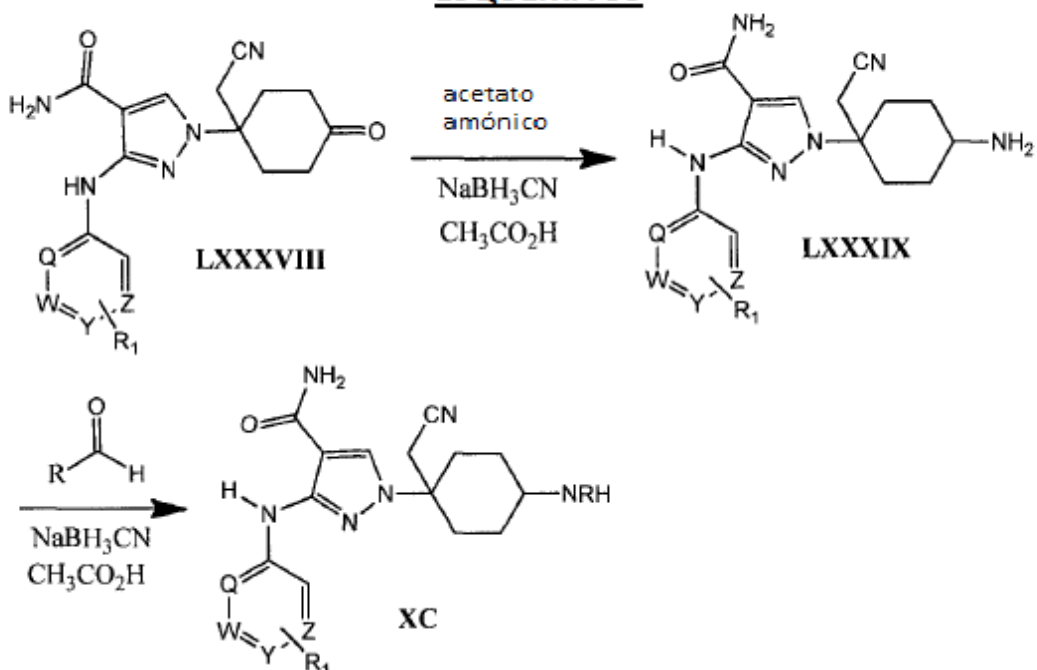
25

Los derivados de pirazol protegidos con cetal, tal como **LXXXIV**, se desprotegen usando condiciones convencionales, tal como, pero sin limitación, una solución acuosa de ácido clorhídrico en tetrahidrofurano a temperatura elevada, para producir cetonas intermedias, tales como **LXXXV**. Los derivados de cetona, tales como **LXXXV**, se aminan en condiciones reductoras con cloruro de amonio, aminas primarias o aminas secundarias, para dar los compuestos intermedios sustituidos con amina de la estructura general **LXXXVI**. A continuación, estos compuestos intermedios de pirazol se acoplan de forma cruzada con haluros de arilo, tales como, pero sin limitación, con **XLII** para producir pirazolcarboxamidas que contienen amina, tales como **LXXXVII**, como ejemplos de la presente invención.

30

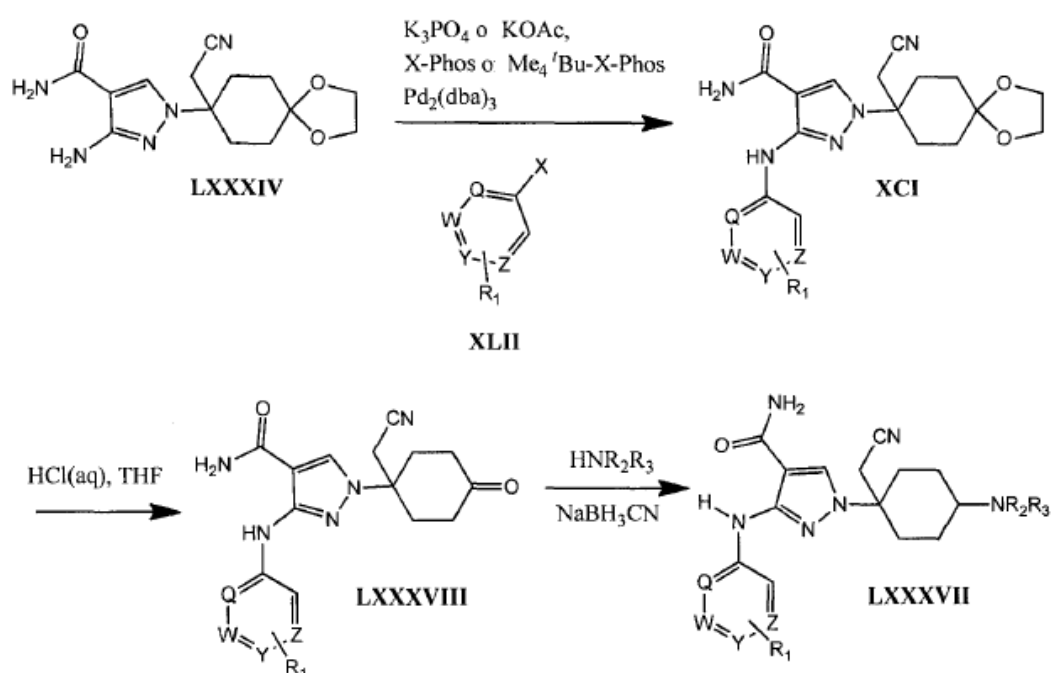
ESQUEMA 34**Procedimiento 35**

- 5 Como alternativa al método 34 en la preparación de ejemplos de pirazol que contienen amina, las cetonas opcionalmente sustituidas, tales como **LXXXVIII**, se aminan en condiciones reductoras con acetato amónico, usando cianoborohidruro sódico u otro reactivo adecuado para producir aminas primarias, tales como **LXXXIX**, ambos ejemplos y compuestos intermedios para su uso en la presente invención. Los aldehídos de estructura diversa se pueden acoplar a la amina primaria **LXXXIX** con una reacción de aminación reductora, tal como con cianoborohidruro de sodio y ácido acético, para proporcionar aminas secundarias tales como **XC** como ejemplos de la presente invención.
- 10

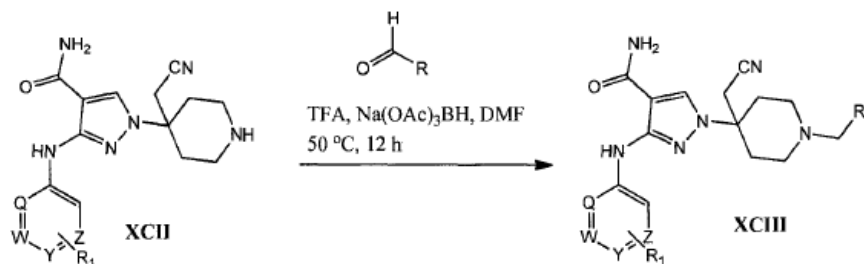
ESQUEMA 35

Procedimiento 36

- Como una alternativa en la preparación de ejemplos que contienen aminas de la presente invención, el derivado de pirazol protegido con cetal **LXXXIV** se puede acoplar de forma cruzada a **XLII** utilizando un sistema catalítico de paladio-ligando apropiado, tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y X-Phos o $\text{Me}_4^t\text{Bu-X-Phos}$, y una base adecuada, tal como K_3PO_4 o KOAc, en un disolvente, tal como dioxano, para producir compuestos arilados, tales como **XCI**, para su uso como compuestos intermedios en la presente invención. A continuación, los derivados de cetal arilados, tales como **XCI**, pueden desprotegerse utilizando condiciones ácidas acuosas, tales como ácido clorhídrico acuoso en tetrahidrofurano para dar derivados de cetona tales como **LXXXVIII** como compuestos intermedios que después se pueden aminorar en condiciones reductoras con aminas secundarias o primarias para dar compuestos sustituidos con aminas, tales como **LXXXVII** como ejemplos de la presente invención.

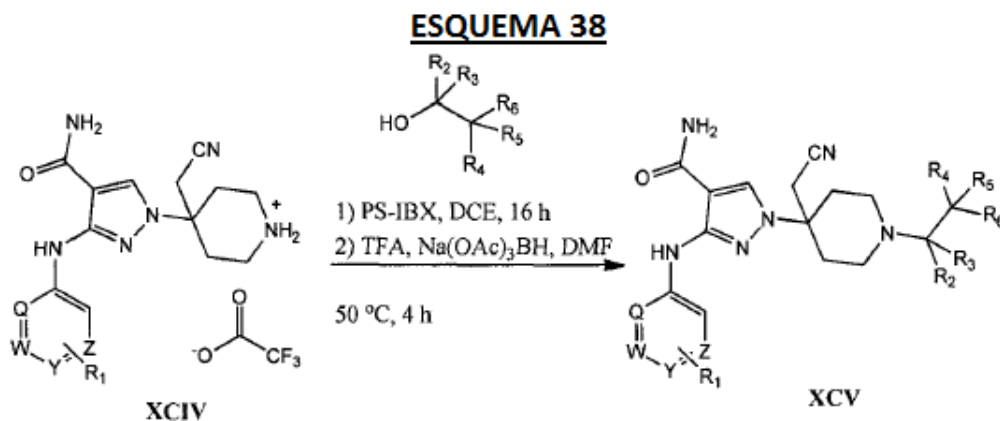
ESQUEMA 3615 **Método 37**

- Las piperidinas, tales como **XCII**, se pueden aminorar en condiciones reductoras con aldehídos opcionalmente sustituidos usando un ácido, tal como ácido trifluoroacético o ácido acético, y un reactivo reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, para dar pirazoles sustituidos con aminas terciarias, tales como **XCIII** como ejemplos de la presente invención.

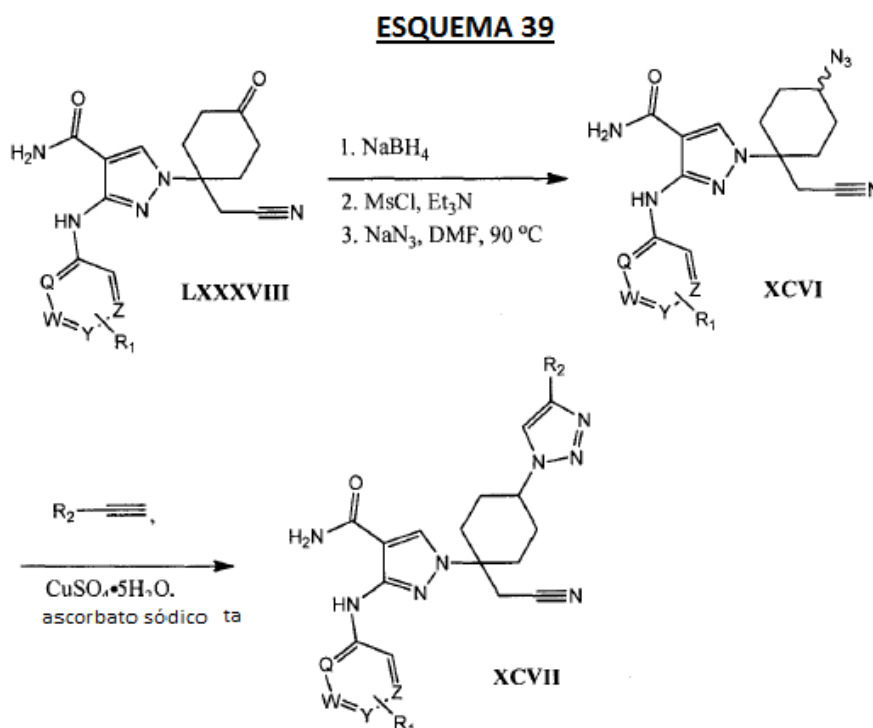
ESQUEMA 37

Procedimiento 38

- 5 Como alternativa a la preparación de ejemplos que contienen aminas terciarias, los alcoholes primarios o secundarios se pueden oxidar a los aldehídos o cetonas correspondientes con IBX en soporte de poliestireno, seguido de aminación reductora con aminas secundarias tales **XCIV** y en condiciones de reacción adecuadas, tales como ácido trifluoroacético y triacetoxiborohidruro sódico para dar **XCIV** como ejemplos de la presente invención.

10 **Método 39**

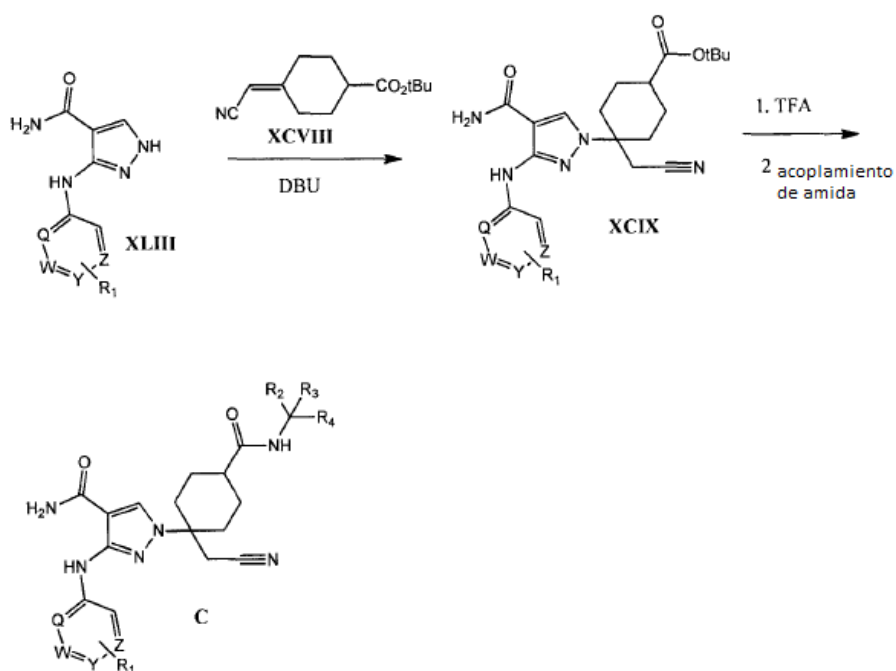
- 15 Las cetonas tales como **LXXXVIII** pueden reducirse con reactivos tales como borohidruro de sodio, el alcohol resultante puede activarse como un grupo saliente con un reactivo, tal como cloruro de metanosulfonilo, y el mesilato resultante o el derivado de alcohol activado opcionalmente puede desplazarse con una fuente de azida, tal como azida sódica, para dar azida alquilada **XCVI** como compuestos intermedios para su uso en la presente invención. A continuación, las azidas se pueden hacer reaccionar con alquinos sustituidos en una cicloadición 1,3-dipolar con sulfato de cobre II y ascorbato de sodio en un disolvente adecuado, para dar pirazolcarboxamidas que contienen triazol **XCVII** como ejemplos de la presente invención.



Método 40

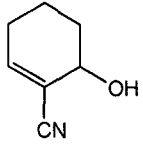
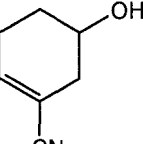
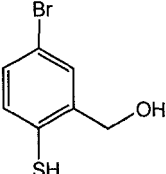
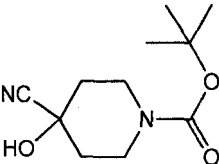
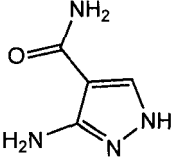
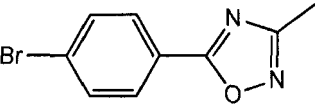
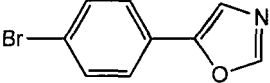
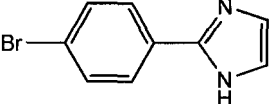
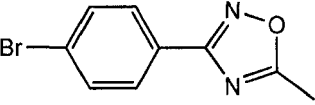
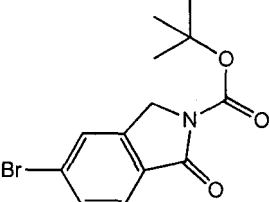
Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH o *tert*-BuOH, la 3-amino-pirazolcarboxamida **XLIII** se añade de forma conjugada a los acrilonitrilos opcionalmente sustituidos, incluyendo, pero sin limitación, **XCVIII** para producir pirazolcarboxamidas sustituidas con éster de *t*-butilo, tales como **XCIX** como compuestos intermedios para su uso en la presente invención. Los ésteres de *t*-butilo, tales como **XCIX**, pueden convertirse a continuación en ácidos carboxílicos mediante tratamiento con ácido trifluoroacético (u otro ácido apropiado) y el ácido carboxílico puede someterse a condiciones de acoplamiento de amida para dar compuestos de pirazol sustituidos con amida, tales como **C**, como ejemplos de la presente invención.

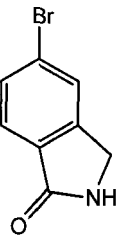
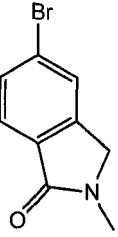
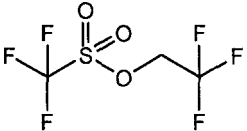
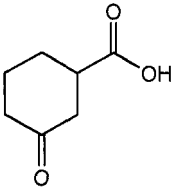
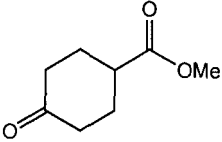
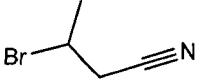
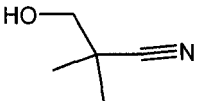
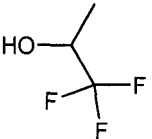
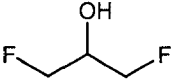


10


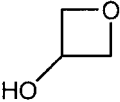
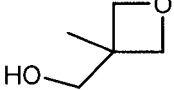
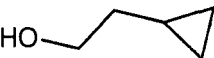
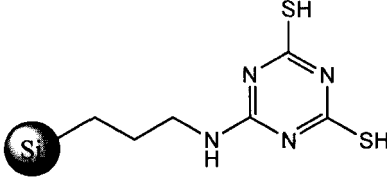
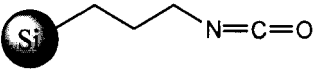
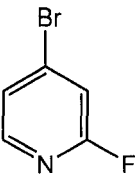
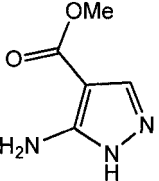
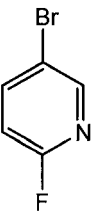
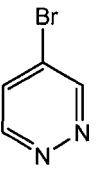
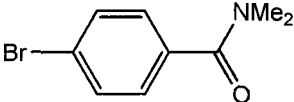
ESQUEMA 40**MATERIALES COMERCIALMENTE DISPONIBLES/ANTERIORMENTE DESCRITOS**

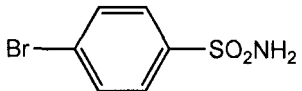
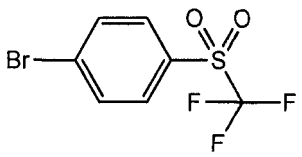
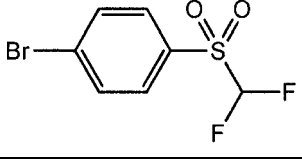
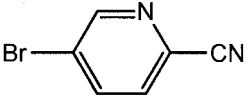
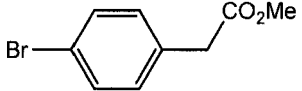
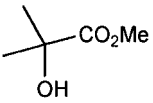
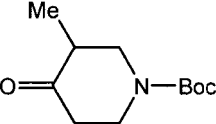
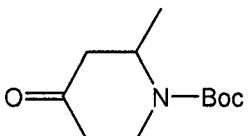
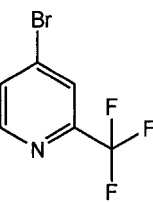
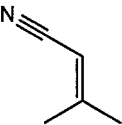
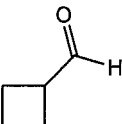
15 La siguiente tabla enumera fuentes comerciales y las rutas sintéticas divulgadas anteriormente de los materiales químicos utilizados en la síntesis de los compuestos intermedios y en los Ejemplos de la presente invención. No se pretende que la lista sea exhaustiva, excluyente o limitante de ningún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

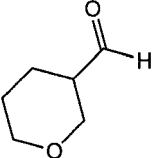
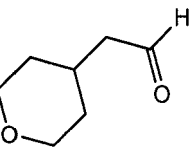
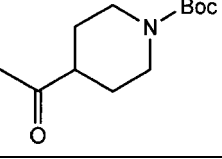
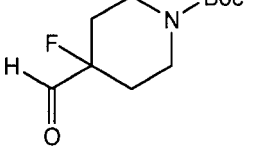
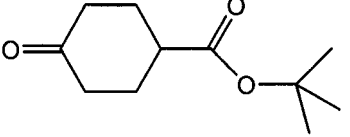
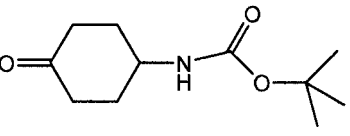

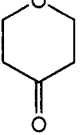

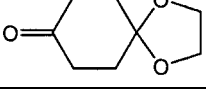

Estructura	Nombre del compuesto	Proveedor
	4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo	Oakwood
	4-bromo- <i>N</i> -metilbenzamida	Combi Blocks, Inc.
	3-hidroxiciclohex-1-eno-1-carbonitrilo	J. Org. Chem. 2001,66, 2171-2174.

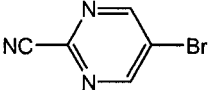
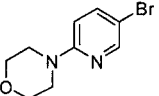
	6-hidroxiciclohex-1-eno-1-carbonitrilo	Tetrahedron Letters 1986, 27, 1577-1578.
	5-hidroxiciclohex-1-eno-1-carbonitrilo	Canadian Journal of Chemistry 1984, 62, 1093-1098.
	(5-bromo-2-mercaptofenil)metanol	Biogene Organics, Inc.
	4-ciano-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato <i>terc</i> -butilo	de Sinova, Inc.
	3-amino-1H-pirazol-4-carboxamida	Enamina
	5-(4-bromofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol	Maybridge
	5-(4-bromofenil)-1,3-oxazol	Maybridge
	2-(4-bromofenil)-1H-imidazol	J&W Pharmed LLC
	3-(4-bromofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol	Maybridge
	5-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isindol-2- carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Ontario Chemical, Inc.

	5-bromo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona	Atomole Scientific Co, Ltd.
	5-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona	J&W Pharmed LLC
	trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo	Matrix Scientific
	ácido 3-oxociclohexanocarboxílico	Sigma Aldrich
	4-oxociclohexanocarboxilato de metilo	Astatech Inc
	3-bromobutironitrilo	TCI America
	3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrilo	Matrix Scientific
	1,1,1-trifluoro-2-propanol	Sigma Aldrich
	1,3-difluoro-2-propanol	Sigma Aldrich
	3-dimetilamino-2,2-dimetil-1-propanol	TCI America
	2,2-difluoropropano-1,3-diol	Chemstep

	[1-(hidroximetil)ciclopropil]acetoniitrilo	Matrix Scientific
	oxetan-3-ol	Sigma Aldrich
	(3-metiloxetan-3-il)metanol	Sigma Aldrich
	2-ciclopropiletanol	Sigma Aldrich
	Dimercaptotriazina en soporte de sílice(Si-DMT)	Silicicle Inc.
	Isocianato en soporte de sílice	Silicicle Inc.
	4-bromo-2-fluoropiridina	Synthonix
	5-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo	Chembridge Corporation
	5-bromo-2-fluoropiridina	Matrix Scientific
	4-bromopiridazina	Fisher Scientific
	4-bromo-N,N-dimetilbenzamida	Chembridge Corporation

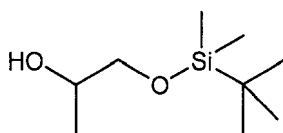
	4-bromobenzenosulfonamida	Sigma Aldrich
	1-bromo-4-[(trifluorometil)sulfonyl]benzeno	Sunshine Chemlab. Inc
	1-bromo-4-[(difluorometil)sulfonyl]benzeno	WXAT
	5-bromopiridin-2-carbonitrilo	Sigma Aldrich
	(4-bromofenil)acetato de metilo	Toyobo Co., Ltd.
	2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo	Sigma Aldrich
	3-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Small Molecules Inc.
	2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Small Molecules Inc.
	4-bromo-2-(trifluorometil)piridina	CombiPhos Catalysts, Inc.
	3-metilbut-2-enonitrilo	BePharm Ltd.
	ciclobutanocarbaldehído	Beta Pharma Inc

	tetrahidro-2H-piran-3-carbaldehído	J&W Phamlab LLC
	tetrahidro-2H-piran-4-ilacetaldehído	Maybridge
	4-acetilpiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Syntech Company Development
	4-fluoro-4-formilpiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Ark Pharm, Inc.
	4-Oxociclohexanocarboxilato de <i>terc</i> -butilo	Fisher Scientific
	(4-oxociclohexil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	Fisher Scientific
	oxetan-3-ona	Synthonix
	tetrahidro-4H-piran-4-ona	Fisher Scientific
	3-oxociclobutanocarbonitrilo	Fisher Scientific
	1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona	Sigma Aldrich
	6-oxo-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxiato de <i>terc</i> -butilo	Org. Lett. 2009, 11, 3523-3525.

	5-bromopirimidin-2-carbonitrilo	Fisher Scientific
	4-(5-BROMOPIRIDIN-2-IL)MORFOLINA	Fisher Scientific

COMPUESTOS INTERMEDIOS

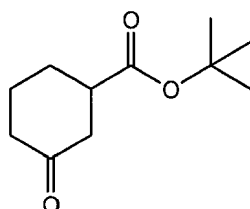
5 Los siguientes procedimientos experimentales detallan la preparación de los materiales químicos usados en la síntesis de los Ejemplos de la presente invención. Los procedimientos ilustrados como ejemplos tienen fines solamente ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención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

Compuesto intermedio n.º 1

10

1-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]propan-2-ol

15 A una solución de propilenglicol (1,0 g, 13 mmol) en DCM (60,0 ml) se añadió *tert*-butildimetilclorosilano (2,0 g, 13 mmol) seguido de DIPEA (3,2 ml, 18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se diluyó con éter, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₉H₂₂O₂Si [M+H]⁺: 191, Encontrado: 191.

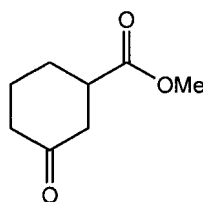
20 Compuesto intermedio n.º 2

25

3-Oxociclohexanocarboxilato de *tert*-butilo

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

35

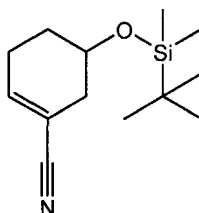
Compuesto intermedio n.º 3

40

3-Oxociclohexanocarboxilato de metilo

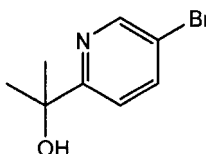
A una solución de ácido 3-oxociclohexanocarboxílico (1,0 g, 7,0 mmol) en éter dietílico (28 ml) se añadió gota a gota TMS-diazometano (3,5 ml, 7,0 mmol, 2,0 ml en éter dietílico). Se añadió MeOH (30 ml) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío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

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

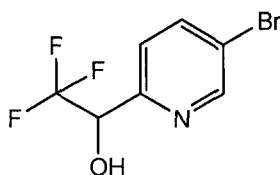
Compuesto intermedio n.º 4**5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohex-1-eno-1-carbonitrilo**

5-Hidroxiciclohex-1-eno-1-carbonitrilo (500 mg, 4,06 mmol) se disolvió en DMF anhidra (5,1 ml) y, a continuación, se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron imidazol (276 mg, 4,06 mmol) y TBS-Cl (612 mg, 4,06 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 0-100 %, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

EMBR (ESI) calc. para C₁₃H₂₃NOSi [M+H]⁺: 238, Encontrado: 238.

**Esquema 1
Compuesto intermedio n.º 5****2-(5-Bromopiridin-2-il)propan-2-ol**

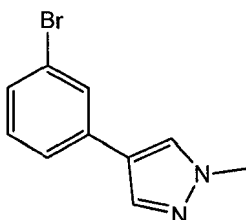
Se disolvió 5-Bromopicolinato de metilo (500 mg, 2,31 mmol) en THF (7,0 ml) y el matraz se cerró herméticamente con un septo y se lavó abundantemente con argón. La mezcla se enfrió a 0 °C se añadió bromuro de metilmagnesio (3,1 ml, 9,3 mmol, 3M en THF). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 °C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

**Esquema 2
Compuesto intermedio n.º 6****1-(5-Bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol**

Se disolvió 5-Bromopicolinaldehído (500 mg, 2,70 mmol) en THF (9,0 ml) y, a continuación, el matraz se cerró herméticamente con un septo, se lavó abundantemente con argón y se enfrió a 0 °C. Se añadió a continuación

- (trifluorometil)trimetilsilano (0,44 ml, 3,0 mmol), seguido de TBAF (2,7 ml, 2,7 mmol, 1M en THF). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó a continuación con agua y se extrajo con DCM (2 x). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 10-20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₈H₆BrF₃O [M+H]⁺: 256, Encontrado: 256.

Esquema 3
Compuesto intermedio n.º 7-1



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

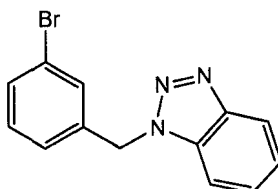
- 10 1,3-Dibromobenceno (0,38 ml, 3,2 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (595 mg, 2,86 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (260 mg, 0,320 mmol) y fosfato de potasio (2,0 g, 9,5 mmol) se combinaron en un matraz y se disolvieron en dioxano (16,0 ml) y agua (1,6 ml). El matraz se cerró herméticamente a continuación y se lavó abundantemente con argón. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 90 °C durante 90 minutos. Después, la
- 15 mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₀H₉BrN₂ [M+H]⁺: 237, Encontrado: 237.
- 20 Los siguientes compuestos intermedios que aparecen en la TABLA 1 se prepararon de acuerdo con el Esquema n.º 3 siguiendo procedimientos similares a los descritos para el compuesto intermedio n.º 7-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 1:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
7-2		3-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina	Calc. 238, Encontrado 238

25

Esquema 4
Compuesto intermedio n.º 8-1



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

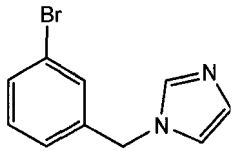
- 30 A una solución de 1H-benzotriazol (0,52 g, 4,4 mmol) en THF (25 ml) se añadió *tert*-butóxido de potasio (4,6 ml, 4,6 mmol, 1M en THF), seguido de la adición de 1-bromo-3-(bromometil)benceno (1,0 g, 4,0 mmol). La solución se dejó en agitación durante 4 horas antes de inactivar la reacción con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-80 % de hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color

blanco.

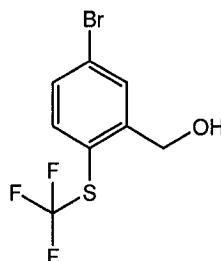
EMBR (ESI) calc. para $C_{13}H_{11}BrN_3$ $[M+H]^+$: 288, encontrado 288.

- 5 Los siguientes compuestos intermedios divulgados en la TABLA 2 se prepararon de acuerdo con Esquema n.º 4 siguiendo procedimientos similares a los descritos para el compuesto intermedio n.º 8-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 2:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta $[M+H]^+$
8-2		1-(3-bromobencil)-1H-imidazol	Calc. 237, Encontrado 237

Esquema 6
Compuesto intermedio n.º 9



10

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

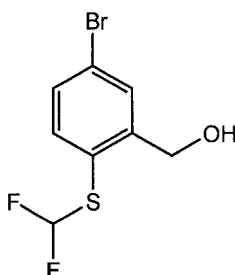
Secuencialmente se añadieron NaH (120 mg, 3,01 mmol, dispersión al 60 % en aceite) y trifluorometanosulfonato de 5-(trifluorometil)dibenzo[*fc,d*]tiofenio (808 mg, 2,01 mmol) a una solución de (5-bromo-2-sulfanilfenil)metanol (440 mg, 2,01 mmol) en DMF (10 ml) a 23 °C. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 45 minutos, y después se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 0-20 %, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

15

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 2,02 (s, 1H).

20

Esquema 7
Compuesto intermedio n.º 10



{5-Bromo-2-[(difluorometil)sulfanil]fenil}metanol

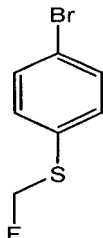
Se disolvió (5-bromo-2-sulfanilfenil)metanol (0,50 g, 2,8 mmol) en acetonitrilo (11,4 ml) seguido de la adición de agua (11,4 ml) e hidróxido potásico sólido (2,56 g, 45,6 mmol). La mezcla se introdujo en un baño a -78 °C y, cuando la mezcla comenzó a congelarse, se añadió [bromo(difluoro)metil]fosfonato de dietilo (1,22 g, 4,56 mmol) todo de una vez y se retiró el baño de refrigeración. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se repartió a continuación entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre anhidrous $MgSO_4$ y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-25 % en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

25

30

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,76 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 6,80 (t, $J = 56,5$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 1,96 (s, 1H).

Esquema 8
Compuesto intermedio n.º 11



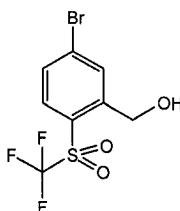
1-Bromo-4-(fluorometil)sulfanil]benceno

5 Se disolvió 1-bromo-4-(metilsulfinil)benceno (1,50 g, 6,85 mmol) en 1,2-DCE (13,7 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió BAST (3,79 g, 17,1 mmol) gota a gota, seguido de yoduro de cinc (0,07 g, 0,21 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 40 °C, se dejó en agitación durante 24 horas, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua, las capas se separaron y la capa orgánica se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-20 % en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

10 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,49-7,44 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 5,69 (d, $J = 52,8$ Hz, 2H).

15

Esquema 6
Compuesto intermedio n.º 12-1



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

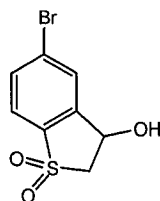
20 Una mezcla de *m*-CPBA (452 mg, 2.62 mmol) y {5-bromo-2-[(trifluorometil)tio]fenil]metanol (188 mg, 0,655 mmol) en DCM (6.6 ml) se calentó a 40 °C y se agitó en un vial de reacción para microondas durante 30 horas. Después de enfriar a 23 °C, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de bisulfato de potasio (40 % p/p). La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 0-30 %, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

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

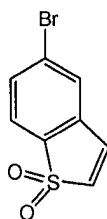
30 La TABLA 3 divulga los compuestos intermedios 12-2 y 12-3 que se prepararon de acuerdo con los Esquemas n.º 6-8 siguiendo procedimientos similares a los descritos para el compuesto intermedio n.º 12-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 3:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ¹ H δ (ppm)
12-2		{5-bromo-2-[(difluorometil)sulfonyl]fenil}metanol	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ 7,93 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,33 (t, <i>J</i> = 53,6 Hz, 1H), 4,98 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,53 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H).
12-3		1-bromo-4-[(fluorometil)sulfonyl]benceno	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ 7,86-7,80 (m, 2H), 7,80-7,74 (m, 2H), 5,13 (d, <i>J</i> = 46,9 Hz, 2H).

Esquema 9
Compuesto intermedio n.º 13**1,1-dióxido de 5-Bromo-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-ol**

5

**Etapa A. 1,1-dióxido de 5-bromo-1-benzotiofeno**

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

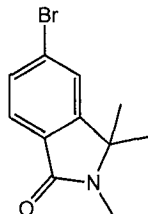
20

Etapa B. 1,1-Dióxido de 5-bromo-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-ol

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

285, Encontrado: 285.

Esquema 10
Compuesto intermedio n.º 14



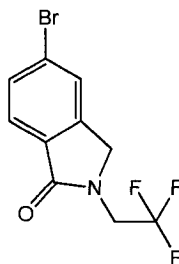
5-Bromo-2,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

5 Se disolvió 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (150 mg, 0,71 mmol) en DMF (3,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Cuidadosamente se añadió NaH (85 mg, 2,12 mmol, dispersión al 60 % en aceite) en dos porciones y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 15 minutos antes de añadir MeI (151 mg, 1,06 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir agua (10 ml) cuidadosamente.

10 La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-20 % en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

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

Esquema 11
Compuesto intermedio n.º 15



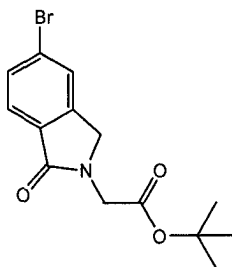
5-Bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

20 Se disolvió 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (100 mg, 0,47 mmol) en DMF (4,7 ml) y se agitó a 0 °C. Se añadió NaH (38 mg, 0,94 mmol, dispersión al 60 % en aceite) cuidadosamente en dos porciones, y la mezcla resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 15 minutos antes de añadir trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (110 mg, 0,47 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos antes de añadir cuidadosamente una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC

25 sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-20 % en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

EMBR (ESI) calc. para C₁₀H₇BrF₃NO [M+H]⁺: 294, Encontrado: 294.

Esquema 11
Compuesto intermedio n.º 16

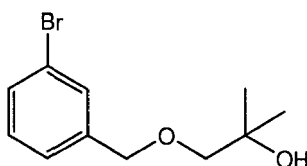


30

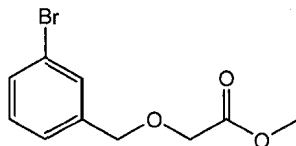
(5-Bromo-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetato de terc-butilo

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

Esquema 5
Compuesto intermedio n.º 17

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

15

**EtapA A. [(3-bromobencil)oxi]acetato de metilo**

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

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,53-7,50 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,30-7,17 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

30

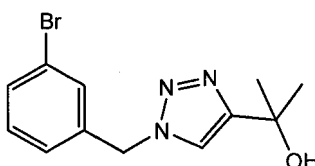
EtapA B. 1-[(3-Bromobencil)oxi]-2-metilpropan-2-ol

Se disolvió [(3-bromobencil)oxi]acetato de metilo (2,0 g, 7,7 mmol) en THF (10 ml) y se dejó en agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (7,7 ml, 23 mmol, 3,0M en THF). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas antes de inactivar la reacción con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 2-70 % en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 1,21 (s, 6H).

40

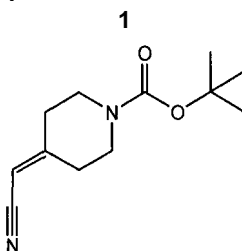
Esquema 4
Compuesto intermedio n.º 18



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

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

Esquema 13
Compuesto intermedio n.º 19-



15 **4-(cianometilideno)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

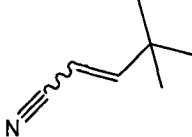
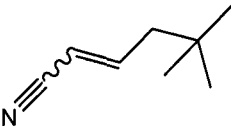
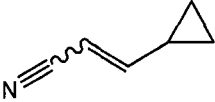
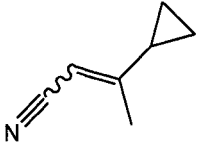
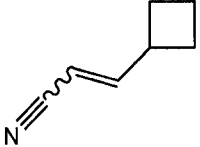
- A un matraz de fondo redondo de tres bocas provisto de una barrita agitadora magnética se añadió *tert*-butóxido de potasio (263 ml, 263 mmol, 1,0 M en THF) y THF (200 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, seguido de la adición de (cianometil)fosfonato de dietilo (43,7 ml, 276 mmol) lentamente mediante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

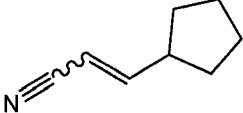
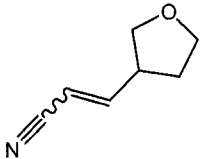
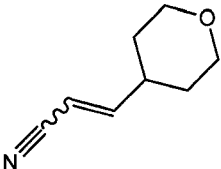
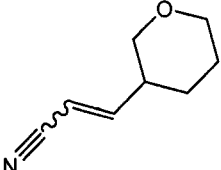
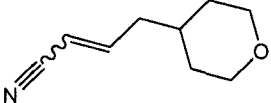
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 5,19 (s, 1H), 3,48-3,53 (m, 4H), 2,56 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

- 30 La **TABLA 4** desvela los compuestos intermedios del 19-2 al 19-24 que se prepararon de acuerdo con los **Esquemas n.º 12 y 13**, siguiendo procedimientos similares a los descritos para el compuesto intermedio n.º 19-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

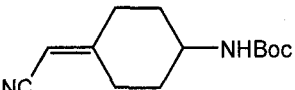
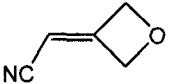
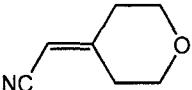
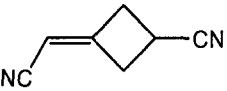
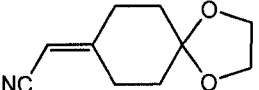
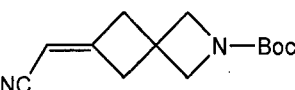
TABLA 4:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺ o RMN ¹ H δ (ppm)
19-2		(2E y Z)-4-metilpent-2-enonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 1:1 E:Z δ 6,68 (dd, J = 16,4, 6,6, 1H), 5,27 - 5,23 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,8, 6H); RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 6,31 - 6,24 (m, 1H), 5,18 (d, J = 10,9, 1H), 1,77 - 1,64 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,6, 6H).

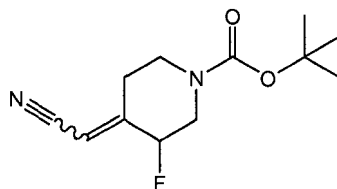
19-3		(2E y Z)-4,4-dimetilpent-2-enitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 1:1 E:Z δ 6.70 (d, J = 16,6, 1H), 5,20 (d, J = 12,3, 5,20, 1H), 1,22 (s, 9H); RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 6,32 (d, J = 12,3, 1H), 5,22 (d, J = 16,6, 1H), 1,05 (s, 9H).
19-4		(2E y Z)-5,5-dimetilhex-2-enonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 1:1 E:Z δ 6,72 (dt, J = 15,9, 7,9, 1H), 5,30 (dt, J = 15,2, 1,49, 1H), 2,08 (dd, J = 7,9, 1,3, 2H), 0,91 (s, 9H). RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) δ 6,53 (dt, J = 11,0, 8,0, 1H), 5,37 (dt, J = 11,0, 1,1, 1H), 2,30 (d, J = 8,0, 2H), 2,0,95 (s, 9H).
19-5		(2E y Z)-3-ciclopropilprop-2-enonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 5:3 E:Z δ 6,10-6,04 (m, 1H), 5,30 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,04-0,92 (m, 4H); RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 5,74 (t, J = 10,6, 1H), 5,12 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 0,65 -0,58 (m, 4H).
19-6		(2E y Z)-3-ciclopropilbut-2-enonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 3:1 E:Z δ 5,09-5,07 (m, 1H), 1,82-1,81 (m, 3H), 1,53 (t, J = 1,1, 1H), 0,87 - 0,81 (m, 2H), 0,70 - 0,65 (m, 2H); RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ
			5,07-5,06 (m, 1H), 2,17 - 2,11 (m, 1H), 1,59-1,54 (m, 3H), 0,94 - 0,88 (m, 2H), 0,78 - 0,74 (m, 2H).
19-7		(2E y Z)-3-ciclobutilprop-2-enonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 1:1 E:Z δ 6,78 (dd, J = 16,3, 6,8, 1H), 5,21 (dd, J = 16,3, 1,5, 1H), 2,30 - 1,85 (m, 7H); RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 6,53 (dd, J = 10,8, 9,4, 1H), 5,12 (dd, J = 10,9, 0,8, 1H), 2,30 - 1,85 (m, 7H).

19-8		(2E y 2Z)-3-ciclopentilprop-2-enonitrilo	<p>RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 4:5 E:Z δ 6,68-6,64 (m, 1H), 5,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 1,96-1,28 (m, 8H); RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 6,34 (t, J = 10,6, 1H), 5,18 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,04-2,94 (m, 1H), 1,96-1,28 (m, 8H).</p>
19-9		(2E y 2Z)-3-(tetrahydrofurano-3-il)prop-2-enonitrilo	<p>RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 1:1 E:Z δ 6,63 (dd, J = 16,3, 8,8, 1H), 6,39 (t, J = 10,5, 1H), 5,40 - 5,35 (m, 1H), 5,31 (d, J = 10,8, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 4H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,27-2,27 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 2H).</p>
19-10		(2E y 2Z)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)prop-2-enonitrilo	<p>RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 1:1 E:Z δ 6,64 (dd, J = 16,5, 6,6, 1H), 5,29 (dd, J = 16,5, 1,6, 1H), 1,77 - 1,66 (m, 1H), 1,65 - 1,59 (m, 4H), 1,56 - 1,43 (m, 4H); RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 6,28 (dd, J = 10,8, 9,8, 1H), 5,27 - 5,25 (m, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 4H), 3,42 (dtd, J = 34,3, 11,8, 2,2, 4H), 2,43 - 2,33 (m, 1H).</p>
19-11		(2E y 2Z)-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)prop-2-enonitrilo	<p>RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 3:5 E:Z δ 6,58 (dd, J = 16,5, 7,3, 1H), 5,36 (dd, J = 16,5, 1,4, 1H), 3,88-1,44 (m, 9H); RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 6,37 (t, J = 10,5 1H), 5,33 (dd, J = 11,0, 0,6, 1H), 3,88-1,44 (m, 9H).</p>
19-12		(2E y 2Z)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)but-2-enonitrilo	<p>RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 1:1 E:Z δ 6,66 (dt, J = 16,2, 7,6, 1H), 5,33 (dt, J = 16,3, 1,5, 1H), 3,97-3,89 (m, 8H), 2,18 - 2,14 (m, 2H), 1,78-1,54 (m, 1H); RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 6,48 (dt, J = 10,9, 7,8, 1H), 5,37 (dt, J = 10,9, 1,2, 1H), 3,38 - 3,31 (m, 8H), 2,37 (t, J = 7,3, 2H), 1,78-1,54 (m, 1H).</p>

19-13		4-[(E y Z)-2-cianoetenil] piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): 18:5 E: Z δ 6,70-6,62 (m, 1H), 5,36-5,28 (m, 1H), 4,25-4,05 (m, 2H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,38-1,20 (m, 2H); RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ 6,28 (t, J = 10,4, 1H), 5,29 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,25-4,00 (m, 2H), 2,90-2,70 (m, 3H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,43-1,30 (m, 2H).
19-14		3-(cianometiliden)azetidín-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 5,38-5,35 (m, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,61-4,58 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).
19-15		3-[(E y Z)-2-cianoetenil]pirrolidín-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 4:1 E:Z δ 6,37 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,70-2,86 (m, 5H), 2,20-2,00 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,43 (s, 9H); RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 6,68-6,60 (m, 1H), 5,35 (dd, J = 16,4, 1,2 Hz, 1H), 3,70-2,86 (m, 5H), 2,20-2,00 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).
19-16		4-[(1E y Z)-1-cianoprop-1-en-2-il]piperidín-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 251, Encontrado 195 (M+H-C ₄ H ₈)
19-17		4-[(E y Z)-2-cianoetenil]-4-fluoropiperidín-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 255, Encontrado 199 (M+H-C ₄ H ₈)
19-18		4-(cianometilideno)exanecarboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 5,07 (s, 1H), 2,82 (dt, J = 14,4, 4,8 Hz, 1H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 2H), 1,95-2,06 (m, 2H), 1,61-1,71 (m, 2H).

19-19		[4-(cianometiliden)ciclohexil]carbamato de <i>tert</i> -butilo	usado en bruto
19-20		oxetan-3-ilidenoacetónitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 5,33-5,35 (m, 2H), 5,24-5,26 (m, 2H), 5,21-5,22 (m, 1H).
19-21		tetrahidro-4H-piran-4-ilidenoacetónitrilo	usado en bruto
19-22		3-(cianometilideno)ciclobutanocarbonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 5,27-5,29 (m, 1H), 3,32-3,43 (m, 2H), 3,25-3,41 (m, 3H).
19-23		1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilidenoacetónitrilo	usado en bruto
19-24		6-(cianometilideno)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): 5,18 (s, 1H), 3,93-3,98 (m, 4H), 3,11 (s, 2H), 3,01 (s, 2H).

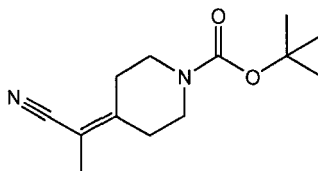
Esquema 13
Compuesto intermedio n.º 20



(4E y 4Z)-4-(cianometilideno)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 A una solución de NaH (0,27 g, 6,6 mmol, 60 % en aceite mineral) en DMF (10 ml) se añadió (cianometil)fosfonato de dietilo (1,5 g, 6,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir 3- fluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,70 g, 3,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora antes de inactivar la reacción con agua y la mezcla se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para (C₁₂H₁₈FN₂O₂) [M+H]⁺: 241, encontrado 241.
- 10

Esquema 13
Compuesto intermedio n.º 21

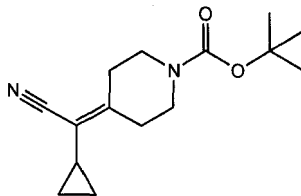


4-(1-Cianoetilideno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 15 A una solución MeI (1,4 g, 10 mmol) en DMF se añadió NaH (0,40 g, 10 mmol, 60 % en aceite mineral), seguido de (cianometil)fosfonato de dietilo (2,3 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se añadió otro lote de NaH (0,40 g, 10 mmol, 60 % en aceite mineral), seguido de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,0 g, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos antes de inactivar la reacción con agua y la mezcla se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice para

proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para $C_{13}H_{21}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 237, encontrado 237.

Esquema 13
Compuesto intermedio n.º 22

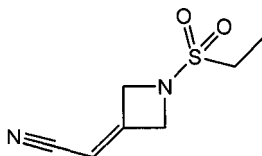


4-[Ciano(ciclopropil)metilideno]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se disolvieron 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 10 mmol) y ciclopropilacetonitrilo (0,97 g, 12 mmol) en THF (20 ml), se calentaron a reflujo y se dejaron en agitación durante 3 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

10 EMBR (ESI) calc. para $C_{15}H_{23}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 263, encontrado 263.

Esquema 14
Compuesto intermedio n.º 23

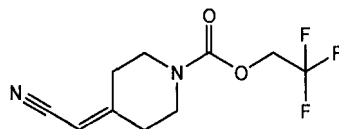


Etapa A-B. [1-(Etilsulfonil)azetidín-3-ilidén]acetonitrilo

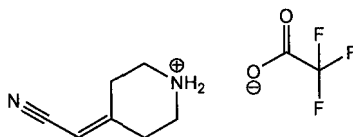
15 Se disolvió 3-(cianometilideno)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 26 mmol) en HCl 4M en dioxano (25,7 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a sequedad al vacío, después se disolvió en DCM (30,0 ml) y se enfrió a -10 °C. Se añadió DIPEA (11,6 g, 90,0 mmol), seguido de cloruro de etanosulfonilo (5,0 g, 39 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 7 horas antes de diluir la mezcla con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 5-70 % en heptano). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

20 EMBR (ESI) calc. para $C_7H_{10}N_2O_2S$ $[M+H]^+$: 187, Encontrado: 187.

Esquema 14
Compuesto intermedio n.º 24



25 **4-(Cianometileno)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo**



30 **Etapa A. Trifluoroacetato de 4-(cianometilidén)piperidínio**

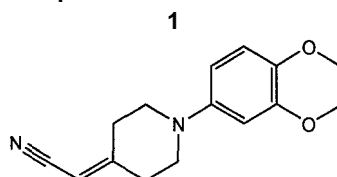
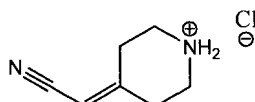
Se disolvió 4-(cianometileno)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 22 mmol) en DCM (75,0 ml). Se añadió TFA (8,7 ml, 112 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

35 EMBR (ESI) calc. para $C_7H_{10}N_2$ $[M+H]^+$: 123, Encontrado: 123.

Etapa B. 4-(Cianometileno)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo

Se disolvieron 2,2,2-trifluoroetanol (1,6 ml, 22 mmol) y TEA (6,2 ml, 45 mmol) en acetonitrilo (200 ml). Se añadió carbonato de N,N-disuccinimidilo (8,6 g, 34 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. A continuación se añadió trifluoroacetato de 4-(cianometilideno)piperidinio (5,3 g, 23 mmol) en DMSO (10 ml), seguido de TEA (6,2 ml, 45 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH 0-5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₀H₁₁F₃N₂O₂ [M+H]⁺: 249, Encontrado: 249.

Esquema 14
Compuesto intermedio n.º 25-

**[1-(3,4-Dimetoxifenil)piperidin-4-ilideno]acetonitrilo****Etapa A. Cloruro de 4-(cianometilideno)piperidinio**

Se disolvió 4-(cianometilideno)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 g, 90 mmol) en HCl 4M en dioxano y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

EMBR (ESI) calc. para C₇H₁₀N₂ [M+H]⁺: 123, Encontrado: 123.

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

En un tubo cerrado herméticamente, se suspendieron cloruro de 4-(cianometilideno)piperidinio (16 mg, 0,10 mmol), Pd₂(dba)₃ (14 mg, 0,015 mmol), X-Phos (20 mg, 0,020 mmol), 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno (33 mg, 0,15 mmol) y Cs₂CO₃ (98 mg, 0,30 mmol) en *t*-BuOH (0,5 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 minutos, el matraz de reacción se tapó y se calentó a 90 °C durante 12 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DMF:MeCN (1,0 ml, 50:50). A esta mezcla, se añadió DMT en soporte de sílice (0,50 mmol, 0,57 mmol/g), seguido de isocianato en soporte de sílice (0,15 mmol, 1,33 mmol/g). La mezcla resultante se agitó a continuación a 50 °C durante 4 horas. A continuación, la mezcla se hizo pasar a través de un filtro de jeringa de nailon (0,45 µm) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. El residuo en bruto se usó sin purificación adicional.

EMBR (ESI) calc. para C₁₅H₁₈N₂O₂ [M+H]⁺: 259, Encontrado: 259.

La **TABLA 5** representa gráficamente los compuestos intermedios de 25-2 al 25-55 que se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 14** siguiendo procedimientos similares a los descritos para los compuestos intermedios n.º 25-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

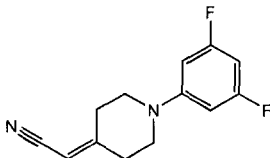
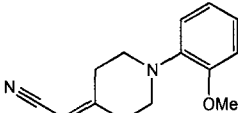
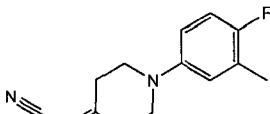
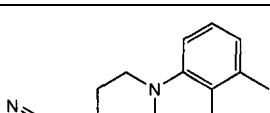
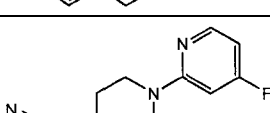
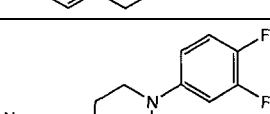
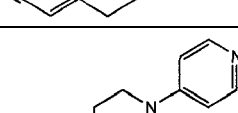
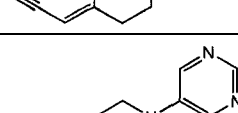
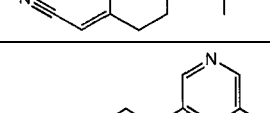
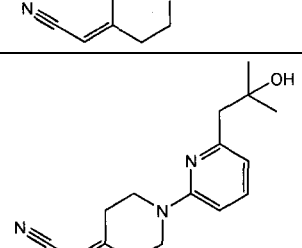

TABLA 5:

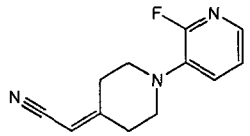
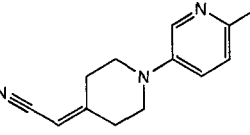
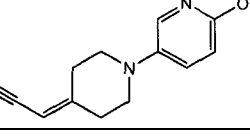
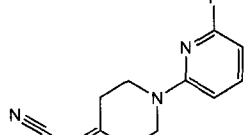
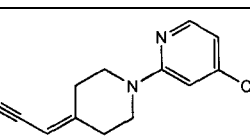
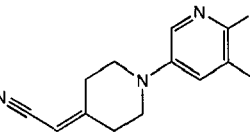
Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
25-2		[1-(isoquinolin-5-il)piperidin-4-ilideno]acetonitrilo	Calc. 250, Encontrado 250
25-3		[1-(isoquinolin-8-il)piperidin-4-ilideno]acetonitrilo	Calc. 250, Encontrado 250

25-4		2-(1-(2-metilpiridin-4-il)piperidin-4-ilideno) acetonitrilo	Calc. 214, Encontrado 214
25-5		2-(1-(5-metilpiridin-3-il)piperidin-4-ilideno) acetonitrilo	Calc. 214, Encontrado 214
25-6		2-(1-(2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-ilideno) acetonitrilo	Calc. 230, Encontrado 230
25-7		2-(1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il) piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 258, Encontrado 258
25-8		2-(1-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidin-4- ilideno)acetonitrilo	Calc. 268, Encontrado 268
25-9		2-(1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil) piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 297, Encontrado 297
25-10		2-(1-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)piperidin-4- ilideno)acetonitrilo	Calc. 260, Encontrado 260
25-11		2-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)piperidin-4- ilideno)acetonitrilo	Calc. 247, Encontrado 247
25-12		2-(1-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)piperidin-4- ilideno)acetonitrilo	Calc. 266, Encontrado 266
25-13		2-(1-(5,6-dimetilpiridin-3-il)piperidin-4- ilideno) acetonitrilo	Calc. 228, Encontrado 228
25-14		2-(1-(6-isopropoxipiridin-2-il)piperidin-4- ilideno) acetonitrilo	Calc. 258, Encontrado 258
25-15		2-(1-(6-etoxipiridin-2-il)piperidin-4- ilideno)acetonitrilo	Calc. 244, Encontrado 244

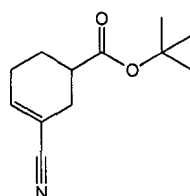
25-16		2-(1-(3-ciclopropilfenil)piperidin-4-ilideno)acetoniitrilo	Calc. 239, Encontrado 239
25-17		6-(4-(cianometileno)piperidin-1-il)picolinonitrilo	Calc. 225, Encontrado 225
25-18		2-(1-(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)piperidin-4-ilideno)acetoniitrilo	Calc. 266, Encontrado 266
25-19		2-(1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-ilideno)acetoniitrilo	Calc. 214, Encontrado 214
25-20		5-(4-(cianometileno)piperidin-1-il)nicotinonitrilo	Calc. 225, Encontrado 225
25-21		2-(1-(6-fluoropiridin-3-il)piperidin-4-ilideno)acetoniitrilo	Calc. 218, Encontrado 218
25-22		2-(1-(3-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-ilideno)acetoniitrilo	Calc. 230, Encontrado 230
25-23		2-(1-(pirimidin-5-il)piperidin-4-ilideno)acetoniitrilo	Calc. 201, Encontrado 201
25-24		2-(1-(2-metoxipirimidin-5-il)piperidin-4-ilideno)acetoniitrilo	Calc. 231, Encontrado 231
25-25		4-(4-(cianometileno)piperidin-1-il)benzonitrilo	Calc. 224, Encontrado 224
25-26		2-(1-(3-fluorofenil)piperidin-4-ilideno)acetoniitrilo	Calc. 217, Encontrado 217
25-27		2-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidin-4-ilideno)acetoniitrilo	Calc. 268, Encontrado 268

25-28		2-(1-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 214, Encontrado 214
25-29		2-(1-(piridin-3-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 200, Encontrado 200
25-30		2-(1-(4-metilpiridin-2-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 214, Encontrado 214
25-31		2-(1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 231, Encontrado 231
25-32		2-(1-(4-metilpiridin-3-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 214, Encontrado 214
25-33		2-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 231, Encontrado 231
25-34		6-(4-(cianometileno)piperidin-1-il) picolinato de metilo	Calc. 258, Encontrado 258
25-35		2-(1-(6-etoxipiridin-3-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 244, Encontrado 244
25-36		2-(1-(5-metoxipiridin-3-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 230, Encontrado 230
25-37		2-(1-(4-fluorofenil)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 217, Encontrado 217
25-38		2-(1-(p-tolil)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 213, Encontrado 213

25-39		2-(1-(3,5-difluorofenil)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 235, Encontrado 235
25-40		2-(1-(2-metoxifenil)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 229, Encontrado 229
25-41		2-(1-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 231, Encontrado 231
25-42		2-(1-(2-fluoro-3-metilfenil)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 231, Encontrado 231
25-43		2-(1-(4-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 218, Encontrado 218
25-44		2-(1-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 235, Encontrado 235
25-45		2-(1-(piridin-4-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 200, Encontrado 200
25-46		2-(1-(4-metilpirimidin-5-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 215, Encontrado 215
25-47		2-(1-(5-metilpiridin-3-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 214, Encontrado 214
25-48		2-(1-(6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 272, Encontrado 272
25-49		2-(1-(6-(fluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 232, Encontrado 232

25-50		2-(1-(2-fluoropiridin-3-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 218, Encontrado 218
25-51		2-(1-(6-metilpiridin-3-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 214, Encontrado 214
25-52		2-(1-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 230, Encontrado 230
25-53		2-(1-(6-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 218, Encontrado 218
25-54		2-(1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 268, Encontrado 268
25-55		2-(1-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)piperidin-4-ilideno)acetonitrilo	Calc. 232, Encontrado 232

Esquema 15
Compuesto intermedio n.º 26-1

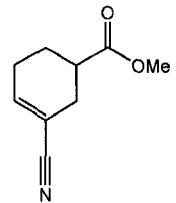
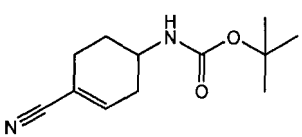
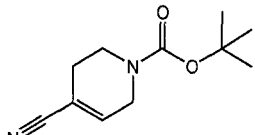


Etapa A-C. 3-cianociclohex-3-eno-1-carboxilato de *terc*-butilo

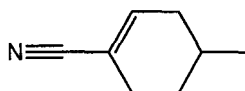
- 5 Se recogió 3-oxociclohexanocarboxilato de *terc*-butilo (1,35 g, 6,81 mmol) en agua (11,4 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió metabisulfito de sodio (0,75 g, 3,9 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 40 minutos. Se añadió éter dietílico (11,4 ml), seguido de cianuro potásico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

La **TABLA 6** representa gráficamente los compuestos intermedios de **26-2** al **26-4** que se prepararon de acuerdo con **Esquema n.º 15** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el compuesto intermedio n.º 26-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 6:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ¹ H δ (ppm)
26-2		3-cianociclohex-3-eno-1-carboxilato de metilo	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ 6,66-6,60 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,52-2,44 (m, 2H), 2,40-2,18 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 1H).
26-3		(4-cianociclohex-3-en-1-il)carbamato de 4- <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 6,53-6,50 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,58 (d a, J = 19,9 Hz, 1H), 2,48 - 2,27 (d a, J = 19,2 Hz, 2H), 2,03 (cdd, J = 19,3, 8,0, 3,6, 1H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).
26-4		4-ciano-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ 6,55 (s a, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,55 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,34 (s a, 2H), 1,46 (s, 9H).

Esquema 15
Compuesto
intermedio n.º 27-1



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

5 Se añadió 4-metilciclohexanona (1,0 g, 8,9 mmol) a una solución agitada de agua (8,9 ml) que contenía metabisulfito sódico (0,98 g, 5,2 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15-30 minutos antes de añadir éter dietílico (8,9 ml) seguido de cianuro potásico (0,91g, 14 mmol). La mezcla bifásica se agitó enérgicamente durante al menos 30 minutos antes de separar las capas, y la capa orgánica se lavó con agua, 10 seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío (baño de agua a 23 °C) para proporcionar 4-metil -1-hidroxiciclohexanocarbonitrilo en forma de un residuo en bruto, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. El residuo en bruto (0,50 g, 3,6 mmol) se combinó con piridina (18,3 ml, 226 mmol) y POCl₃ (1,34 ml, 14,4 mmol) en un vial para microondas vial y se precintó. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 15 temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico y se lavó con una solución acuosa saturada de HCl 2N con cloruro sódico (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío (baño de agua a 23 °C) para proporcionar el compuesto del título como un aceite.

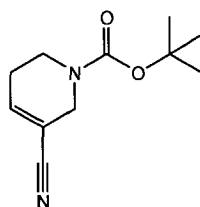
20 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 6,59-6,56 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 3H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,6, 3H).

La TABLA 7 representa gráficamente los compuestos intermedios 27-2 y 27-3 que se prepararon de acuerdo con el Esquema n.º 15 siguiendo procedimientos similares a los descritos para los Compuesto intermedio n.º 27-1, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

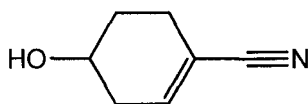
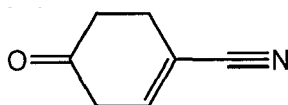
25

TABLA 7:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ¹ H δ (ppm)
27-2		4-cianociclohex-3-eno-1-carboxilato de metilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 6,61-6,57 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H).
27-3		4,4-dimetilciclohex-1-eno-1-carbonitrilo	RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃): δ 6,55-6,52 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 2H), 1,96-1,91 (m, 2H), 1,41 (t, J = 6,4, 2H), 0,91 (s, 6H).

Esquema 16
Compuesto intermedio n.º 28**Etapas A-B.5-ciano-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo**

5 Una solución de n-butil litio (2,8 ml, 7,0 mmol, 2,5 M en hexanos) se añadió a una solución de diisopropilamina (1,0 ml, 7,0 mmol) en THF (10,0 ml) a -78 °C. El baño de refrigeración se retiró durante 15 minutos, y a continuación, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 °C. Una solución de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 5,0 mmol) en THF (6 ml) se añadió a la solución enfriada de LDA gota a gota durante 5 minutos, se mantuvo durante 10 minutos y, a continuación, se añadió N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-[(trifluorometil)sulfonyl]metanosulfonamida (2,4 g, 6,0 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos y, a continuación, se retiró el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos tras retirar el baño de refrigeración y, a continuación, se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 0-20 %, éter dietílico/hexanos) para proporcionar 5-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo como el segundo regioisómero en eluir. Se combinó una porción del producto (123 mg, 0,371 mmol) con cianuro de cinc (52 mg, 0,45 mmol), Pd(PPh₃)₄ (64 mg, 0,056 mmol) y DMF (1,9 ml) en un tubo de microondas. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 100 °C durante 20 minutos. Después de enfriar a 23 °C, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 0-100 %, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 6,73 (s a, 1H), 4,02 (s a, 2H), 3,49 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,29 (s a, 2H), 1,47 (s, 9H).

Esquema 17
Compuesto intermedio n.º 29**4-Hidroxiciclohex-1-eno-1-carbonitrilo**

25

Etapas A. 4-Oxociclohex-1-eno-1-carbonitrilo

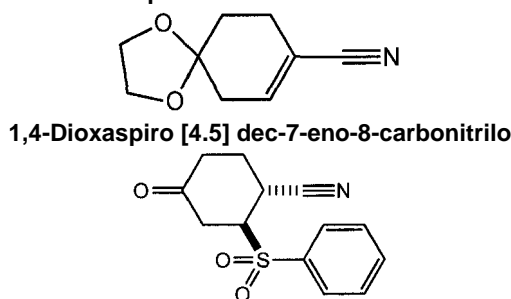
En un tubo cerrado herméticamente, se combinaron [[(3E)-4-metoxibuta-1,3-dien-2-il]oxi](trimetil)silano (5,65 ml,

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

Etapa B. 4-Hidroxiciclohex-1-eno-1-carbonitrilo

A una solución agitada de 4-oxociclohex-1-eno-1-carbonitrilo (170 mg, 1,40 mmol) en MeOH (2,3 ml) a -78 °C se añadió cloruro de cerio (III) (484 mg, 1,96 mmol) en MeOH (4,7 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 5 minutos a -78 °C antes de añadir NaBH₄ (48 mg, 1,26 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 20 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío (baño de agua a 23 °C) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 6,50 (tt, J = 3,9, 1,8, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (cd, J = 11,4, 4,5, 1H), 2,50 (d a, J = 19,2, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H).

Esquema 18
Compuesto intermedio n.º 30



25 Etapa A-C. (1R,2S y 1S,2R)-4-Oxo-2-(fenilsulfonyl)ciclohexanocarbonitrilo

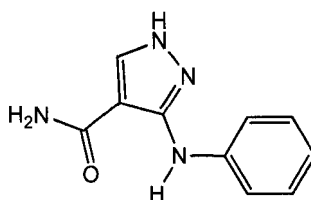
La sal sódica del ácido bencenosulfínico (9,4 g, 57 mmol) se disolvió en una mezcla de agua (18,3 ml) y ácido acético (9,1 ml). Se añadió 2-cloroprop-2-enonitrilo (4,6 ml, 57 mmol), seguido de MeOH (18,3 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 10 minutos antes de recoger el producto sólido por filtración y aclarar con una cantidad mínima de agua. La mayoría del sólido se filtró junto con el aclarado y, por tanto, todo el material se aclaró a través del filtro. El filtrado se extrajo con DCM (2 x) y la combinación de capas orgánicas se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-cloro-3-(fenilsulfonyl)propanonitrilo en forma de un residuo en bruto. El 2-cloro-3-(fenilsulfonyl)propanonitrilo (6,1 g, 27 mmol) en bruto se disolvió en cloroformo (41 ml), se enfrió en un baño de hielo con sal y se agitó antes de añadir TEA (3,7 ml, 27 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se lavó a continuación secuencialmente con una solución acuosa diluida de HCl 1N, seguido de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío (baño de agua a 23 °C) para proporcionar (2E y 2Z)-3-(fenilsulfonyl)pro-2-enonitrilo en forma de un residuo en bruto. El residuo en bruto (4,9 g, 25 mmol) y (buta-1,3-dien-2-iloxi)(trimetil)silano (4,2 g, 29 mmol) se calentaron a reflujo juntos en benceno (63,8 ml) en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar una mezcla oleosa de los aductos intermedios. El residuo se disolvió en una solución acuosa de ácido acético (80 %) y se dejó en agitación. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x). La combinación de extractos orgánicos se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM. Un sólido precipitó en la solución y se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (d, J = 7,7, 2H), 7,74 (t, J = 7,4, 1H), 7,63 (t, J = 7,8, 2H), 3,81 (c, J = 4,4, 1H), 3,68 (c, J = 4,8, 1H), 2,76 (dd, J = 16,5, 6,3, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 11,4, 4,5, 1H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,25 (dc, J = 14,3, 4,9, 1H).

50 Etapa D-E. 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-7-eno-8-carbonitrilo (Compuesto intermedio n.º 30)

A un recipiente presurizado se añadió (1R,2S y 1S,2R)-4-oxo-2-(fenilsulfonyl) ciclohexanocarbonitrilo (100 mg, 0,380 mmol), benceno (19,0 ml), etilenglicol (0,90 ml, 16 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (14 mg, 0,076

mmol). El recipiente se tapó y la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se dejó en agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de diluirse con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (3 x), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío (baño de agua a 23 °C) para proporcionar (7S,8R y 7R,8S)-7-(fenilsulfonil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo en forma de un residuo en bruto. Al residuo en bruto (110 mg, 0,358 mmol) se añadió THF (7,1 ml) y terc-butóxido de potasio (137 mg, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de diluirse con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío (baño de agua a 23 °C) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 6,48 (tt, J = 4,0, 1,8, 1H), 3,96 (s, 4H), 2,45 (ct, J = 6,6, 2,2, 2H), 2,39 (c, J = 3,1, 2H), 1,78 (t, J = 6,6, 2H).

Esquema 19
Compuesto intermedio n.º 31-1



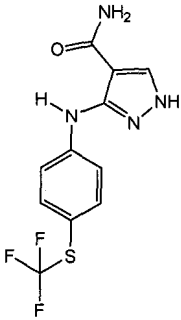
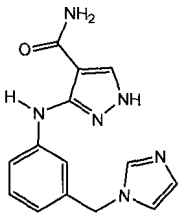
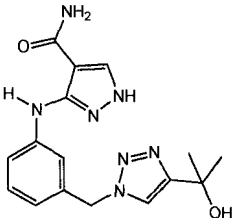
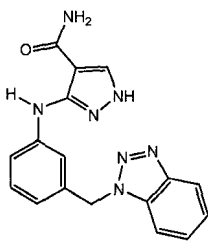
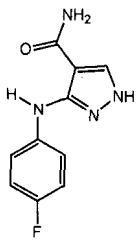
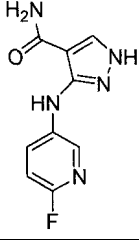
3-(Fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

15 3-Amino-1H-pirazol-4-carboxamida (19,8 g, 157 mmol), K₃PO₄ (66,7 g, 314 mmol), bromobenceno (23,2 ml, 220 mmol) y 2-propanol (785 ml) se combinaron en un matraz de fondo redondo y se purgó con una corriente de gas N₂ durante 40 minutos. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (1,80 g, 1,96 mmol) y 2-di-*t*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri-*p*-propilbifenilo (3,77 g, 7,85 mmol) y la reacción se purgó durante 5 minutos más. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se dejó en agitación bajo una atmósfera de N₂ durante 12 horas. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 16 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se filtró a través de celite (lentamente). El celite se lavó con EtOAc (300 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío para proporcionar un aceite que se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH al 0-10 % en DCM). El producto principal de rf baja se aisló para proporcionar un sólido oleoso de color marrón rojizo. El sólido de color marrón se suspendió en 40 ml de MeOH caliente, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (40 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se filtró. El sólido se secó por succión durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color melocotón. EMBR (ESI) calc. para C₁₀H₁₀N₄O [M+H]⁺: 203, Encontrado: 203.

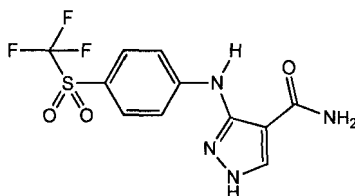
30 Los siguientes compuestos intermedios mostrados en la **TABLA 8** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 19** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Compuesto intermedio n.º 31-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 8:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
31-2		3-[(4-bromofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 280, Encontrado 280

31-3		3-((4-(trifluorometil)sulfanil]fenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 303, Encontrado 303
31-4		3-((3-(1H-imidazol-1-ilmetil]fenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 283, Encontrado 283
31-5		3-((3-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil]fenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 342, Encontrado 342
31-6		3-((3-(1H-benzotriazol-1-ilmetil]fenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 334, Encontrado 334
31-7		3-((4-fluorofenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 221, Encontrado 221
31-8		3-((6-fluoropiridin-3-il]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 222, encontrado 222

Compuesto intermedio n.º 32



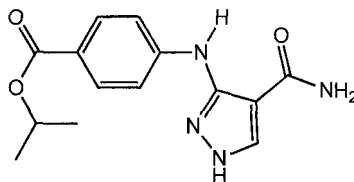
3-({4-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

El compuesto del título, **Compuesto intermedio n.º 32**, puede prepararse de acuerdo con el procedimiento general descrito para el **compuesto intermedio n.º 31-1** usando 3-amino-1H-pirazol-4-carboxamida (0,48 g, 3,8 mmol) y 1-bromo-4-[(trifluorometil)sulfonyl]benceno (1,0 g, 3,5 mmol) como materiales de partida.
EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₁₈FN₅O₂ [M+H]⁺: 335, Encontrado: 335.

Como alternativa, el compuesto del título, **Compuesto intermedio n.º 32**, también se puede preparar disolviendo 3-({4-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (**compuesto intermedio 31-3**) (0,50 g, 1,6 mmol) en ácido acético (5,0 ml) seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (0,87 ml, 9,9 mmol, 35 % en peso en agua). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 18 horas antes de añadir más cantidad de peróxido de hidrógeno (0,87 ml, 9,9 mmol, 35 % en peso en agua) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 8 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó tres veces con una solución acuosa de tiosulfato de sodio ajustada a un pH>8 con bicarbonato acuoso saturado. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (15 % MeOH/DCM). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

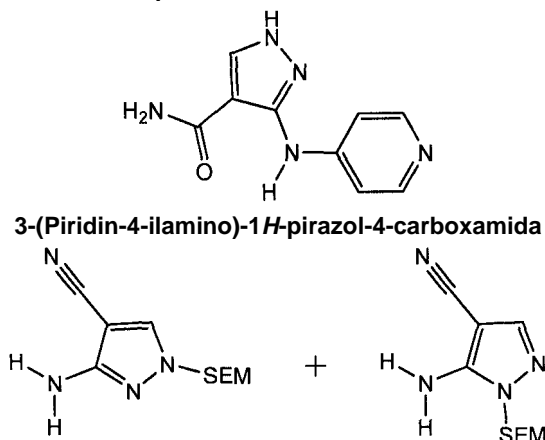
EMBR (ESI) calc. para C₁₁H₉F₃N₄O₃S [M+H]⁺: 335, Encontrado: 335.

Esquema 19
Compuesto intermedio n.º 33

**4-[(4-carbamoyl-1H-pirazol-3-yl)amino]benzoato de propan-2-ilo**

Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-propanol (595 ml) y se burbujeó nitrógeno a través del 2-propanol durante 2 horas. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (1,63 g, 1,78 mmol) y di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-yl)fosfina (3,43 g, 7,14 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Acetato de potasio (17,5 g, 178 mmol), 3-amino-1H-pirazol-4-carboxamida (15,0 g, 119 mmol) y 4-bromobenzoato de isopropilo (34,7 g, 143 mmol) se añadieron a continuación, y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 6,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 23 °C, se diluyó con EtOAc (500 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se adsorbió onto gel de sílice al vacío y se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 30-90 %, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₄H₁₇N₄O₃ [M+H]⁺: 289, Encontrado: 289.

Esquema 20
Compuesto intermedio n.º 34-1

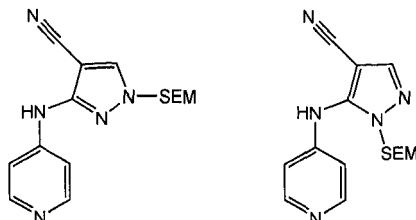


Etapa A. **3-Amino-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo** y **5-Amino-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo**

Se suspendieron 3-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilo (10 g, 93 mmol) y NaH (4,0 g, 100 mmol, dispersión al 60 % en aceite) en DMF (60 ml) a 0 °C. SEMCl (19,7 ml, 111 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se mantuvo

a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante MPLC sobre gel de sílice dio una mezcla de dos regioisómeros en forma de un sólido oleoso de color amarillo. 3-amino-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo y 5-amino-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 7,54 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 0,08 (s, 9H).
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8,24 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,07 (s, 9H).



Etapa B. 3-(Piridin-4-ilamino)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo y 5-(piridin-4-ilamino)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo

A un recipiente para microondas se añadió una mezcla de 3-amino-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo y 5-amino-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (500 mg, 2,1 mmol), 4-yodopiridina (0,52 g, 2,5 mmol), dioxano (10,5 ml) y K₃PO₄ (0,89 g, 4,2 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno gaseoso durante 5 minutos. A continuación, se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,19 mg, 0,21 mmol) y X-Phos (0,30 g, 0,63 mmol), y la mezcla se calentó a 100 °C y se dejó en agitación durante 14 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se adsorbió sobre gel de sílice al vacío y la mezcla se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 20-100 % en DCM) para proporcionar los compuestos del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₅H₂₂N₅O_{Si} [M+H]⁺: 316, Encontrado: 316.

Etapa C. 3-(Piridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

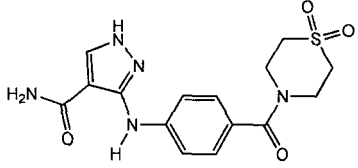
A una solución que contenía una mezcla de 3-(piridin-4-il-amino)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo y 5-(piridin-4-ilamino)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-pirazol-4-carbonitrilo (150 mg, 0,5 mmol) en DMSO (1,2 ml) y EtOH (1,2 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH 5M (0,7 ml, 3,3 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C, seguido de la adición gota a gota de 30 % de H₂O₂ (0,7 ml, 7,1 mmol). Después de 10 minutos, se añadió H₂SO₄ al 30 % (0,30 ml, 3,4 mmol) gota a gota. La mezcla se mantuvo durante 30 minutos antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción en bruto se añadió MeOH (1 ml) y HCl acuoso 6N (2 ml). La mezcla resultante se calentó a 55 °C durante 1,5 horas. Se añadió HCl acuoso 6N (1 ml) adicional y la mezcla continuó en agitación durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó cuidadosamente con una solución acuosa de NaOH 5N hasta pH ~6-7. A continuación se concentró la mezcla de reacción al vacío para eliminar la mayoría del disolvente. Al residuo similar a una pasta se añadió MeOH (20 ml) y la mezcla resultante se sonicó durante 5 minutos. La mezcla se filtró para retirar el precipitado insoluble y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el residuo en bruto que contiene el compuesto del título, **Compuesto intermedio n.º 34-1**, que se usó sin purificación adicional.

EMBR (ESI) calc. para C₉H₉N₅O [M+H]⁺: 204, Encontrado: 204.

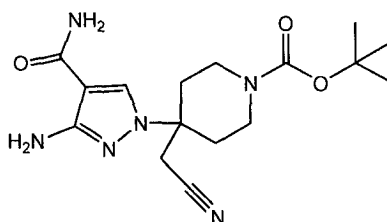
Los siguientes compuestos intermedios mostrados en la **TABLA 9** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 20** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Compuesto intermedio n.º 34-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 9:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
34-2		3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 281, Encontrado 281

34-3		3-((4-((1,1-dioxido-2-morpholin-4-yl)carbonil)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 364, Encontrado 364
------	---	---	------------------------------

Esquema 21
Compuesto intermedio n.º 35-1



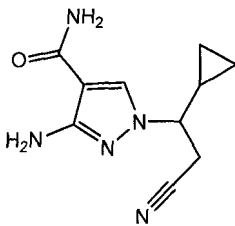
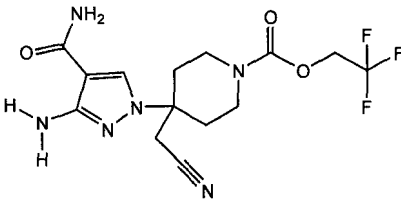
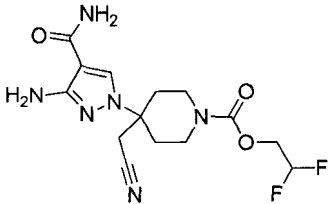
4-(3-amino-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-yl)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

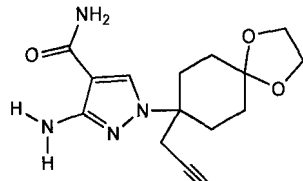
5 Se combinaron 3-amino-1H-pirazol-4-carboxamida (0,80 g, 6,3 mmol) y 4-(cianometileno)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 g, 9,5 mmol) con acetonitrilo (31 ml) en un recipiente a presión. A continuación se añadió DBU (1,05 ml, 6,98 mmol) a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de añadir agua (150 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron a continuación y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se adsorbió sobre gel de sílice al vacío y se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 75-100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, **Compuesto intermedio n.º 35-1**.

EMBR (ESI) calc. para C₁₆H₂₄N₆O₃ [M+H]⁺: 349, Encontrado: 349

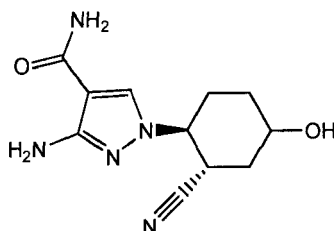
Los siguientes compuestos intermedios mostrados en la **TABLA 10** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 21** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Compuesto intermedio n.º 35-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 10:

Compuesto intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
35-2		3-amino-1-(2-ciano-1-ciclopropyletil)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 220, Encontrado 220
35-3		4-(3-amino-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-yl)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo	Calc. 375, Encontrado 375
35-4		4-(3-amino-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-yl)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo	Calc. 357, Encontrado 357

35-5		3-amino-1-(8-(cianometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 306, Encontrado 306
------	---	---	------------------------------

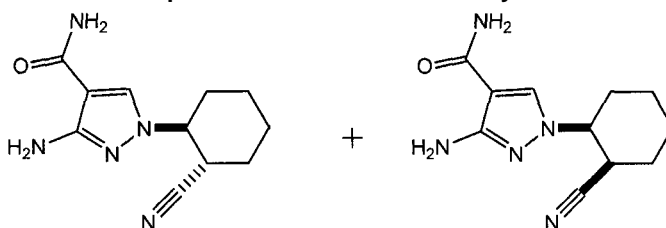
Esquema 21
Compuesto intermedio n.º 36



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

- 5 Se añadió DBU (1,20 ml, 7,93 mmol) a una mezcla de 3-amino-1H-pirazol-4-carboxamida (500 mg, 3,96 mmol) y 5-hidroxiciclohex-1-eno-1-carbonitrilo (976 mg, 7,93 mmol) en etanol (7,2 ml) a 23 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró al vacío. A continuación, el polvo resultante se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 0-15 %, MeOH/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. La estereoquímica del
- 10 isómero principal fue 1,2-trans, 1,4-cis, y del isómero secundario fue 1,2-trans, 1,4-trans, constituyendo estos dos isómeros el -90 % de la mezcla de producto. EMBR (ESI) calc. para C₇H₁₆N₅O₂ [M+H]⁺: 250, Encontrado: 250.

Esquema 21
Compuestos intermedios n.º 37-1 y 37-2



3-Amino-1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida y 3-amino-1-[(1S,2R and 1R,2S)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida

- 15 Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el procedimiento general en **Compuesto intermedio 36** usando 3-amino-1H-pirazol-4-carboxamida (10 g, 79 mmol) y ciclohex-1-eno-1-carbonitrilo (17 g, 160 mmol) como materiales de partida.
- 20 **Compuesto intermedio n.º 37-1:** 3-Amino-1-[(1S,2S y 1R,2R)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida EMBR (ESI) calc. para C₁₁H₁₆N₅O [M+H]⁺: 234, Encontrado: 234.
Compuesto intermedio n.º 37-2: 3-Amino-1-[(1S,2R y 1R,2S)-2-cianociclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida EMBR (ESI) calc. para C₁₁H₁₆N₅O [M+H]⁺: 234, Encontrado: 234.

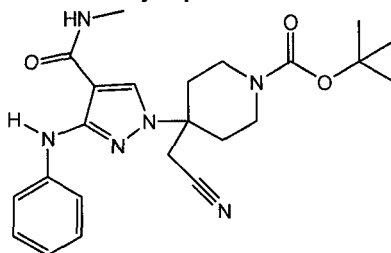
EJEMPLOS DE LA PRESENTE INVENCION

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

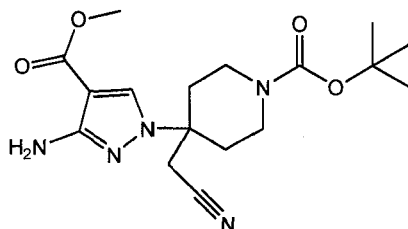
30

Esquema 22

Ejemplo n.º 1

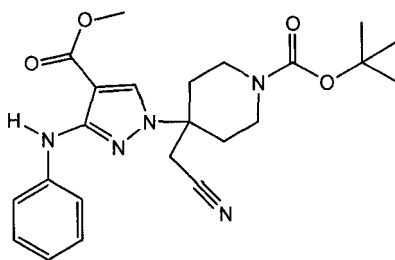


4-(cianometil)-4-[4-(metilcarbamoil)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



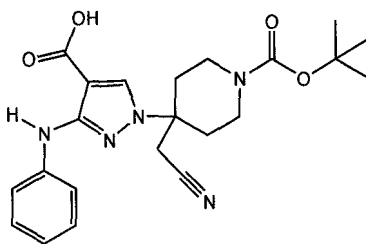
Etapa A. 4-[3-amino-4-(metoxicarbonil)-1H-pirazol-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Etapa A intermedio)

- 5 A un matraz que contiene éster metílico del ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico (2,0 g, 14 mmol) se añadió 4-(cianometilideno)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,3 g, 28 mmol), acetonitrilo (57 ml), and DMF (25 ml), seguido de la adición de NaOMe catalítico (0,10 g, 2,1 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C y se dejó en agitación durante 18 horas. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x).
- 10 Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₂₆N₅O₄ [M+H]⁺: 364, Encontrado: 364.



Etapa B. 4-(cianometil)-4-[4-(metoxicarbonil)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Etapa B Intermedia)

- 20 A un recipiente para microondas se añadió 4-[3-amino-4-(metoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,400 g, 1,10 mmol), K₃PO₄ (467 mg, 2,20 mmol), bromobenceno (0,13 ml, 1,2 mmol), y dioxano (5,5 ml). La mezcla se desgasificó burbujando argón durante 5 minutos. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (50 mg, 0,05 mmol) y X-Phos (79 mg, 0,16 mmol) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 95 °C durante 3 horas.
- 25 Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y se aclaró con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 0-50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₂₃H₃₀N₅O₄ [M+H]⁺: 440, Encontrado: 440.



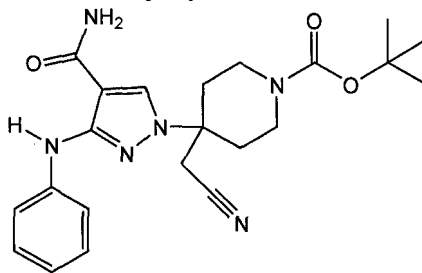
Etapa C. Ácido 1-[1-(terc-Butoxicarbonil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico

- 5 A una solución de 4-(cianometil)-4-[4-(metoxicarbonil)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,12 g, 0,27 mmol) en THF (1,8 ml) se añadió MeOH (1 ml) y una solución acuosa de NaOH 1M (0,82 ml, 0,82 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH ~3-4 con una solución acuosa de HCl 1N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título.
- 10 EMBR (ESI) calc. para C₂₂H₂₈N₅O₄ [M+H]⁺: 426, Encontrado: 426.

Etapa D. 4-(cianometil)-4-[4-(metilcarbamoil)-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 15 A una solución de ácido 1-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico (25 mg, 0,059 mmol) en DCM (0,6 ml) se añadió DIPEA (0,030 ml, 0,18 mmol), metilamina (0,040 ml, 0,082 mmol, 2,0 M en THF), HOBt (13 mg, 0,082 mmol) y EDC (16 mg, 0,082 mmol). La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 horas, después se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título.
- 20 RMN ¹H (600 MHz, acetona-d₆): δ 9,19 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,35 (s a, 1H), 7,21 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,79 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,80-3,84 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 3,05 (s a, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,52-2,57 (m, 2H), 2,00-2,06 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).
- 25 EMBR (ESI) calc. para C₂₃H₃₁N₆O₃ [M+H]⁺: 439, Encontrado: 439.

Esquema 23
Ejemplo n.º 2-1



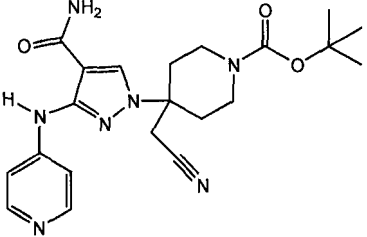
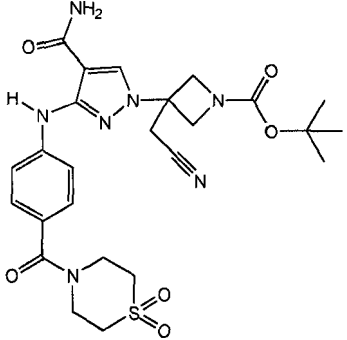
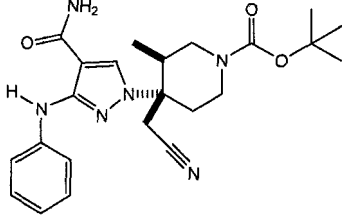
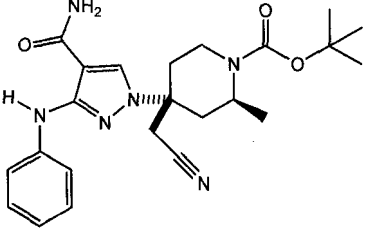
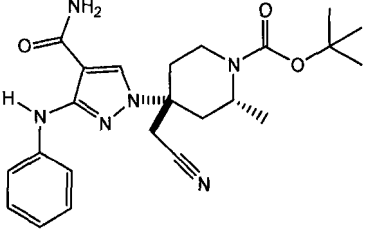
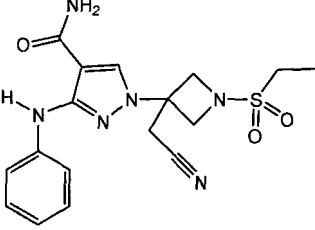
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

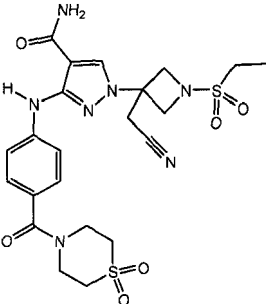
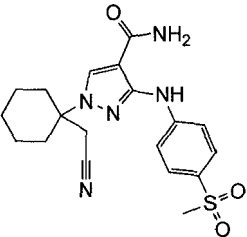
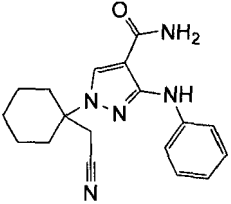
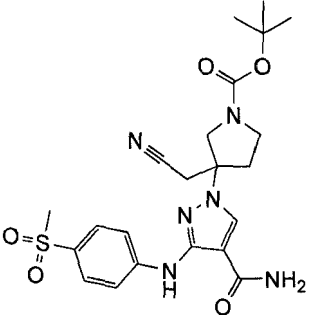
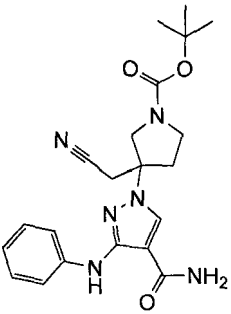
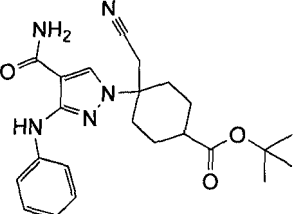
- 30 A una mezcla de 3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida, **Compuesto intermedio 31-1**, (1,4 g, 6,9 mmol) y 4-(cianometilideno)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, **compuesto intermedio 19-1** (3,1 g, 13,8 mmol) en acetonitrilo (23 ml) se añadió DBU (1,0 ml, 6,9 mmol) y se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se adsorbió sobre gel de sílice al vacío, y se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 0-80 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 2-1**.
- 35 EMBR (ESI) calc. para C₂₂H₂₈N₆O₃ [M+H]⁺: 425, Encontrado: 425.
- 40 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,78 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,48 (s a, 2H), 3,89 (s a, 2H), 3,09-3,14 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,59-2,63 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

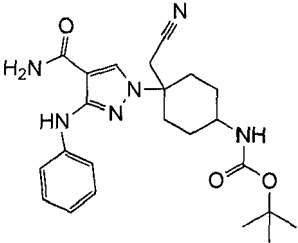
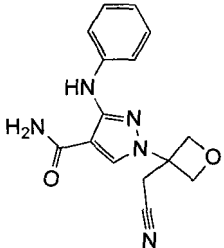
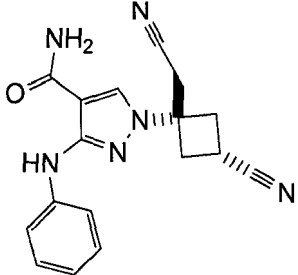
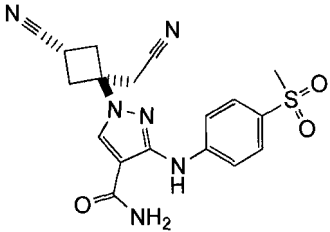
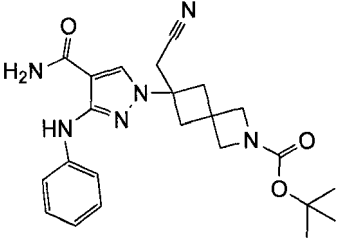
Los siguientes ejemplos mostrados en la **TABLA 11** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 23** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 2-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 11:

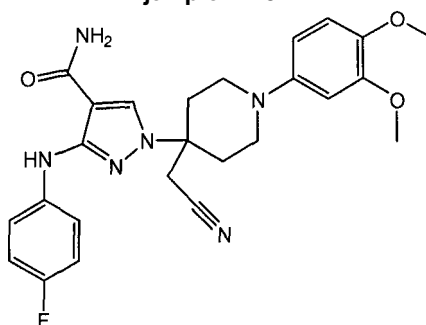
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
2-2		4-{3-[(4-bromofenil)amino]-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-yl}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 503, Encontrado 503
2-3		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-yl]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 397, Encontrado 397
2-4		4-(3-[[3-(1H-benzotriazol-1-yl)metil]fenil]amino)-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-yl)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 556, Encontrado 556
2-5		3-(4-carbamoyl-3-[[4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-1H-pirazol-1-yl)-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 475, Encontrado 375 (M+H-Boc)
2-6		4-[4-carbamoyl-3-((4-((1,1-dioxido-2-morfolin-4-yl)carbonil)fenil)amino)-1H-pirazol-1-yl]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 586, Encontrado 486 (M+H-Boc)

2-7		4-[4-carbamoyl-3-(piridin-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	Calc. 426, Encontrado 426
2-8		3-[4-carbamoyl-3-((4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]fenil)amino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo	Calc. 558, Encontrado 458 (M+H-Boc)
2-9		(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> and 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo	Calc. 439, Encontrado 439
2-10		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> and 2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo	Calc. 439, Encontrado 439
2-11		(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> y 2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo	Calc. 439, Encontrado 439
2-12		1-[3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidín-3-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 389, Encontrado 389

2-13		1-[3-(cianometil)-1-(etilsulfonyl)azetidina-3-il]-3-((1,1-dioxido-2-morfolin-4-il)carbonil)fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 550, Encontrado 550
2-14		1-[1-(cianometil)ciclohexil]-3-[[4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 402,0, encontrado 402
2-15		1-[1-(cianometil)ciclohexil]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 324, encontrado 324
2-16		3-(4-carbamoil-3-[[4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-1H-pirazol-1-il]-3-(cianometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	Calc. 489, encontrado 389 (M+H-Boc)
2-17		3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-3-(cianometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	Calc. 411, encontrado 411
2-18		4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)ciclohexanocarboxilato de terc-butilo	Calc. 424, encontrado 424

<p>2-19</p>		<p>(1s,3s o 1r,3r) {4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1<i>H</i>-pirazol-1-il]-4-(cianometil)ciclohexil}carbamato de <i>terc-butilo</i></p>	<p>Calc. 439, encontrado 439</p>
<p>2-20</p>		<p>1-[3-(cianometil)oxetan-3-il]-3-(fenilamino)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 298, encontrado 298</p>
<p>2-21</p>		<p>1-((1s,3s)-3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-3-(fenilamino)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 321, encontrado 321</p>
<p>2-22</p>		<p>1-((1r,3r)-3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-3-((4-(metilsulfonil)fenil)amin o)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 399, encontrado 399</p>
<p>2-23</p>		<p>6-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1<i>H</i>-pirazol-1-il]-6-(cianometil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de <i>terc-butilo</i></p>	<p>Calc. 437, encontrado 437</p>

Esquema 23
Ejemplo n.º 3-1



1-[4-(Cianometil)-1-(3,4-dimetoxifenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida

5 [1-(3,4-Dimetoxifenil)piperidin-4-ilideno]acetonitrilo (**compuesto intermedio 25-1**) (0,026 g, 0,10 mmol), acetonitrilo (0,4 ml), DMF (0,4 ml), 3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (**compuesto intermedio 31-7**) (0,022 g, 0,10 mmol) y DBU (0,045 ml, 0,30 mmol) se combinaron, se calentaron a 50 °C y se dejaron en agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa de fase inversa (usando una elución en gradiente de 0-95 % de MeCN en agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 3-1**. EMBR (ESI) calc. para C₂₅H₂₇FN₆O₃Si [M+H]⁺: 479, Encontrado: 479. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,05 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,17 (s a, 1H), 7,06 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,74-6,68 (m, 1H), 6,58-6,50 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 2H).

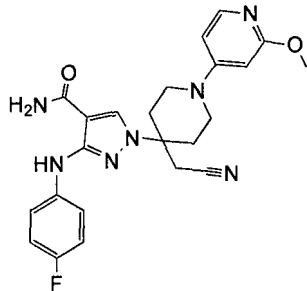
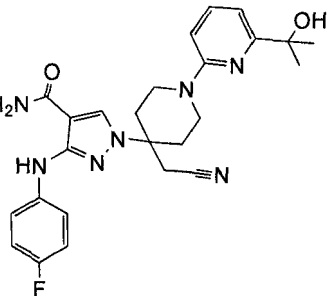
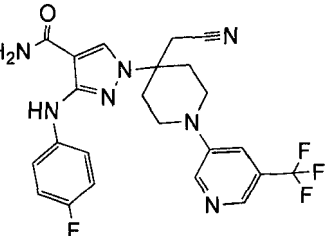
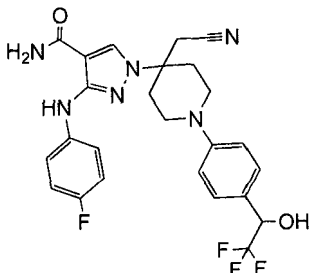
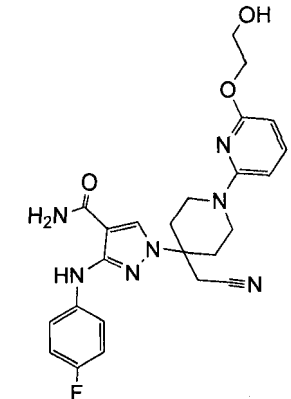
10

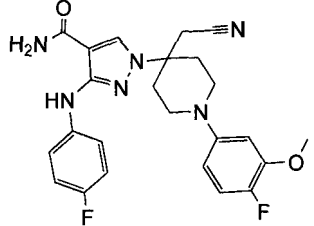
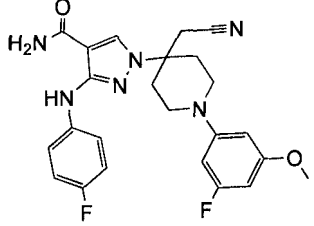
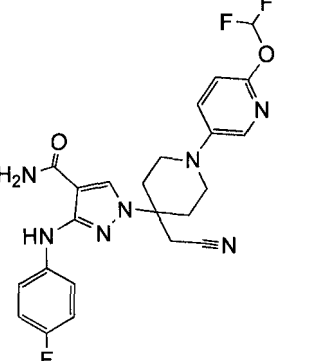
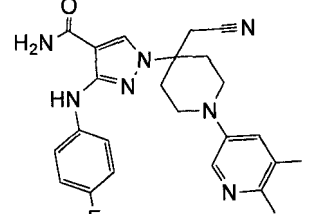
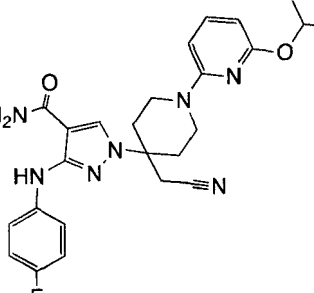
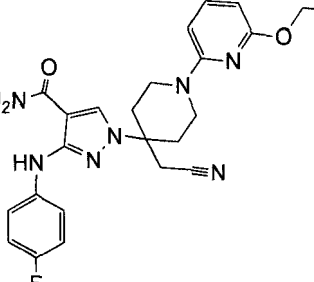
Los siguientes ejemplos mostrados en la **TABLA 12** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 23** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 3-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica usando el **compuesto intermedio 31-7**, y los compuestos intermedios, incluyendo, pero sin limitación, los compuestos intermedios descritos en la Tabla 5.

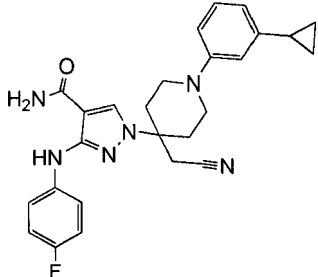
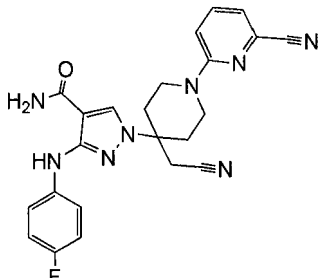
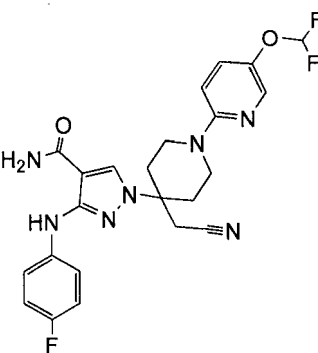
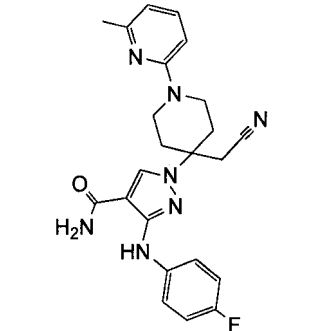
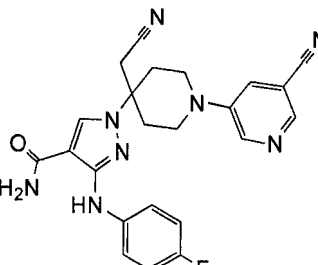
15

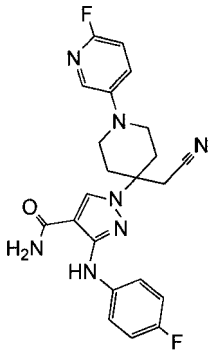
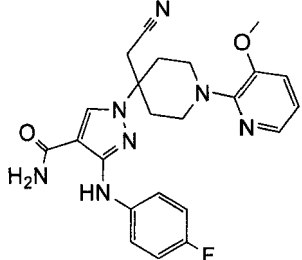
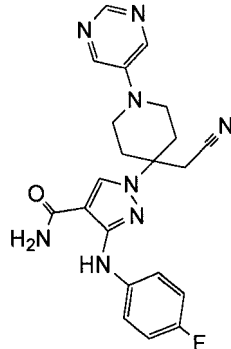
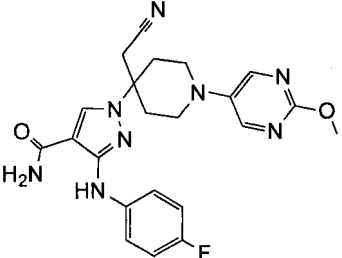
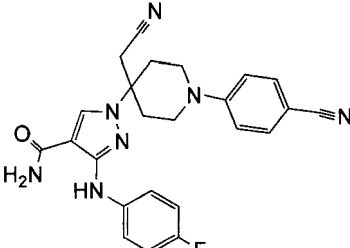
TABLA 12:

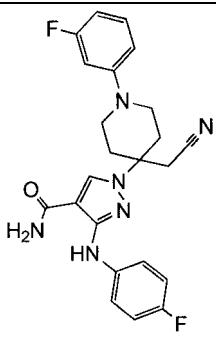
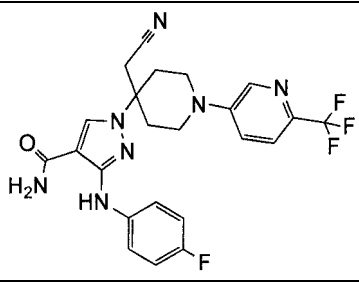
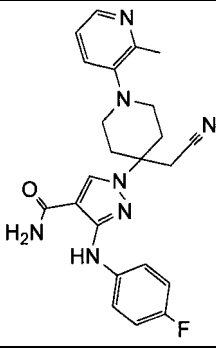
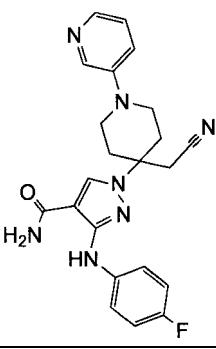
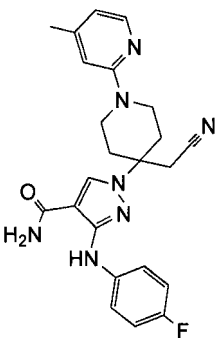
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
3-2		1-[4-(cianometil)-1-isoquinolin-4-ilpiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 470, Encontrado 470
3-3		1-[4-(cianometil)-1-quinolin-4-ilpiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 470, Encontrado 470
3-4		1-[4-(cianometil)-1-(2-metilpiridin-4-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 434, encontrado 434
3-5		1-[4-(cianometil)-1-(5-fluoropiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 438, encontrado 438

3-6		1-[4-(cianometil)-1-(2-metoxipiridin-4-il) piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 450, encontrado 450
3-7		1-[4-(cianometil)-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 478, encontrado 478
3-8		1-[4-(cianometil)-1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 488, encontrado 488
3-9		1-[4-(cianometil)-1-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 517, encontrado 517
3-10		1-[4-(cianometil)-1-[6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 480, encontrado 480

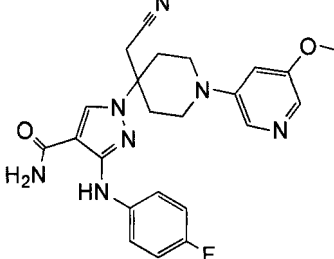
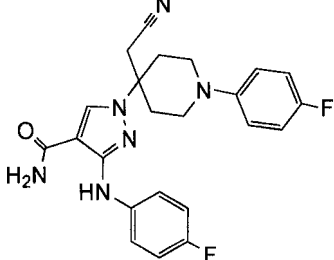
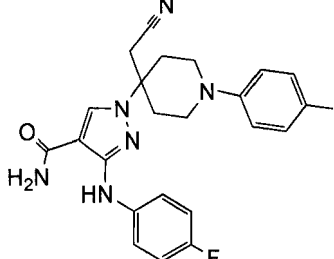
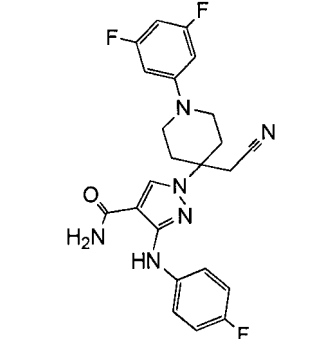
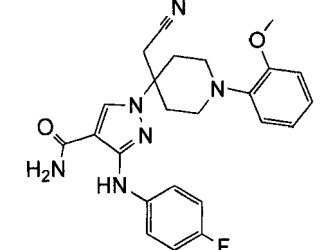
3-11		1-[4-(cianometil)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 467, encontrado 467
3-12		1-[4-(cianometil)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 467, encontrado 467
3-13		1-[4-(cianometil)-1-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 486, encontrado 486
3-14		1-[4-(cianometil)-1-(5,6-dimetilpiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 448, encontrado 488
3-15		1-[4-(cianometil)-1-[6-(1-metiletoksi)piridin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 478, encontrado 478
3-16		1-[4-(cianometil)-1-(6-etoxipiridin-2-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 464, encontrado 464

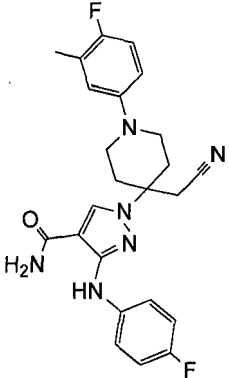
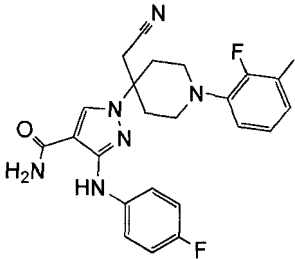
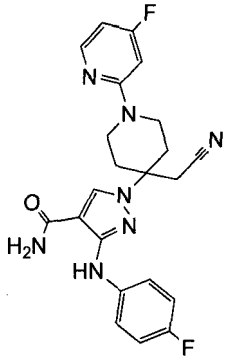
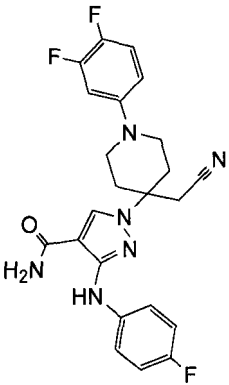
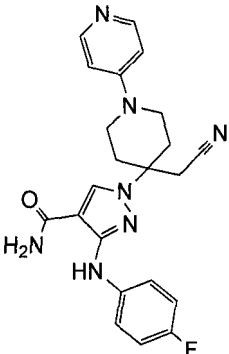
3-17		1-[4-(cianometil)-1-(3-ciclopropilfenil) piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 459, encontrado 459
3-18		1-[4-(cianometil)-1-(6-cianopiridin-2-il) piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 445, encontrado 445
3-19		1-[4-(cianometil)-1-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 486, encontrado 486
3-20		1-[4-(cianometil)-1-(6-metilpiridin-2-il) piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 434, encontrado 434
3-21		1-[4-(cianometil)-1-(5-cianopiridin-3-il) piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 445, encontrado 445

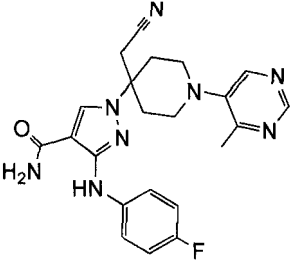
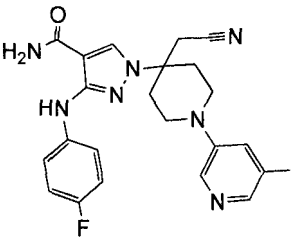
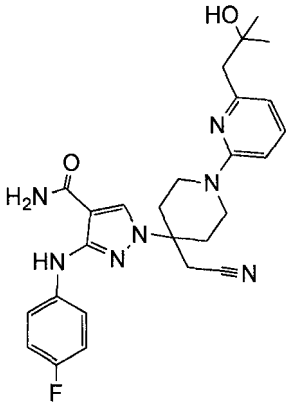
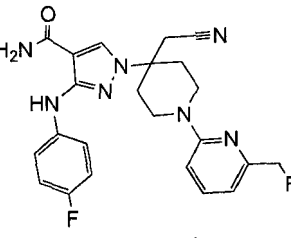
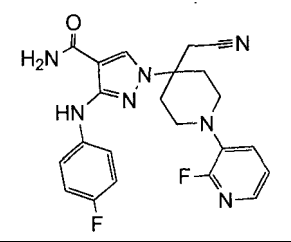
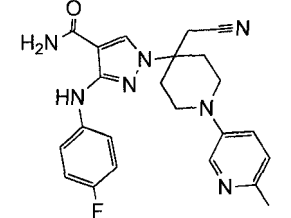
3-22		1-[4-(cianometil)-1-(6-fluoropiridin-3-il) piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 438, encontrado 438
3-23		1-[4-(cianometil)-1-(3-metoxipiridin-2-il) piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 450, encontrado 450
3-24		1-[4-(cianometil)-1-pirimidin-5-ilpiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 421, encontrado 421
3-25		1-[4-(cianometil)-1-(2-metoxipirimidin-5-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 451, encontrado 451
3-26		1-[4-(cianometil)-1-(4-cianofenil) piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 444, encontrado 444

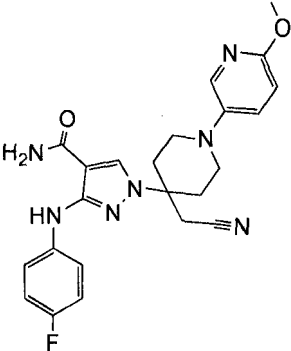
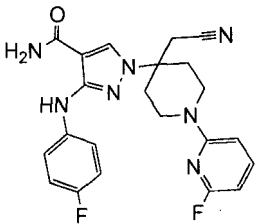
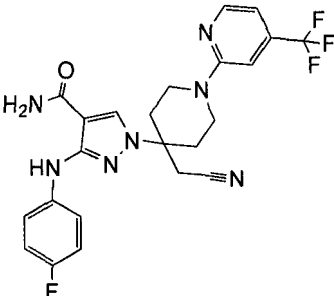
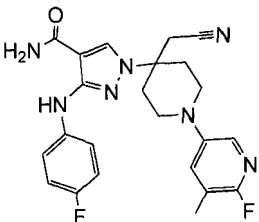
3-27		1-[4-(cianometil)-1-(3-fluorofenil) piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 437, encontrado 437
3-28		1-{4-(cianometil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 488, encontrado 488
3-29		1-[4-(cianometil)-1-(2-metilpiridin-3-il) piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 434, encontrado 434
3-30		1-[4-(cianometil)-1-piridin-3-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 420, encontrado 420
3-31		1-[4-(cianometil)-1-(4-metilpiridin-2-il) piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 434, encontrado 434

3-32		1-[4-(cianometil)-1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 451, encontrado 451
3-33		1-[4-(cianometil)-1-(4-metilpiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 434, encontrado 434
3-34		1-[4-(cianometil)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 451, encontrado 451
3-35		6-[4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-il]piridin-2-carboxilato de metilo	Calc. 478, encontrado 478
3-36		1-[4-(cianometil)-1-(6-etoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 464, encontrado 464

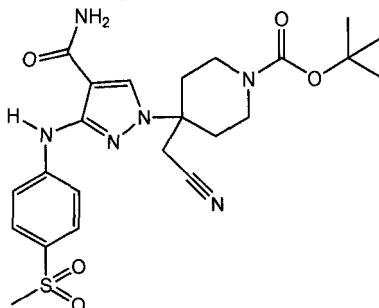
3-37		1-[4-(cianometil)-1-(5-metoxipiridin-3-il) piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 450, encontrado 450
3-38		1-[4-(cianometil)-1-(4-fluorofenil) piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 437, encontrado 437
3-39		1-[4-(cianometil)-1-(4-metilfenil) piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 433, encontrado 433
3-40		1-[4-(cianometil)-1-(3,5-difluorofenil) piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 455, encontrado 455
3-41		1-[4-(cianometil)-1-(2-metoxifenil) piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 449, encontrado 449

3-42		1-[4-(cianometil)-1-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 451, encontrado 451
3-43		1-[4-(cianometil)-1-(2-fluoro-3-metilfenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 451, encontrado 451
3-44		1-[4-(cianometil)-1-(4-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 438, encontrado 438
3-45		1-[4-(cianometil)-1-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 455, encontrado 455
3-46		1-[4-(cianometil)-1-piridin-4-ilpiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 420, encontrado 420

3-47		1-[4-(cianometil)-1-(4-metilpirimidin-5-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 435, encontrado 435
3-48		1-[4-(cianometil)-1-(5-metilpiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 434, encontrado 434
3-49		1-[4-(cianometil)-1-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 492, encontrado 492
3-50		1-[4-(cianometil)-1-[6-(fluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 452, encontrado 452
3-51		1-[4-(cianometil)-1-(2-fluoropiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 438, encontrado 438
3-52		1-[4-(cianometil)-1-(6-metilpiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 434, encontrado 434

3-53		1-[4-(cianometil)-1-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 450, encontrado 450
3-54		1-[4-(cianometil)-1-(6-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 438, encontrado 438
3-55		1-[4-(cianometil)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 488, encontrado 488
3-56		1-[4-(cianometil)-1-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1Hpirazol-4-carboxamida	Calc. 452, encontrado 452

Esquema 23
Ejemplo n.º 4-1



4-(4-carbamoyl-3-[(4-(metilsulfonil)fenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5

DBU (0,118 ml, 0,785 mmol) se añadió A 3-((4-(metilsulfonil)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (**compuesto intermedio 34-2**) (200 mg, 0,714 mmol) y 4-(cianometilideno)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (**compuesto intermedio 19-1**) (317 mg, 1,43 mmol) en agitación en DMF (3 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato

de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título.

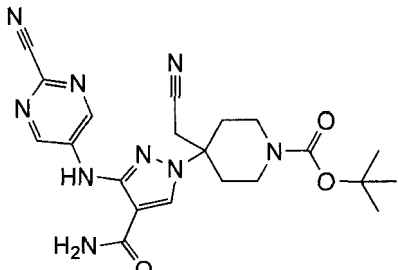
EMBR (ESI) calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 503, Encontrado: 403 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]$.

- 5 RMN ^1H (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,51 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,72 (s, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,04-2,94 (m, 2H), 2,37-2,32 (m, 2H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

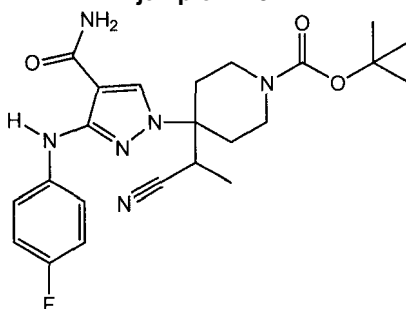
- 10 Los siguientes ejemplos mostrados en la **TABLA 13** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 23** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 4-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica usando, entre otros, **los compuestos intermedios 19-1, 19-23, 24, 31-4, 31-6, 33 y 34-2**.

TABLA 13:

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta $[\text{M}+\text{H}]^+$
4-2		4-[4-carbamoyl-3-({4-[(1-metiletoxi)carbonil]fenil}amino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	Calc. 511, Encontrado 511
4-3		4-(4-carbamoyl-3-({3-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil}amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	Calc. 505, Encontrado 505
4-4		4-(3-({3-(1H-benzotriazol-1-ilmetil)fenil}amino)-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo	Calc. 582, Encontrado 582
4-5		1-[4-(cianometil)tetrahydro-2H-piran-4-il]-3-({4-(metilsulfonil)fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 404, encontrado 404

4-6		4-{4-carbamoyl-3-[(2-cianopirimidin-5-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 452, encontrado 396 (pérdida de <i>t</i> -butilo)
-----	---	--	---

Esquema 23
Ejemplo n.º 5-1

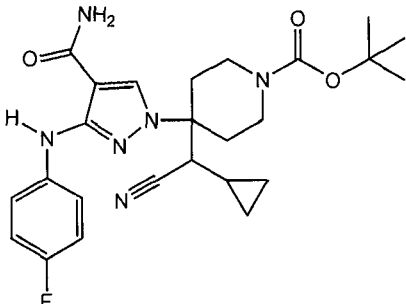


4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(1-cianoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

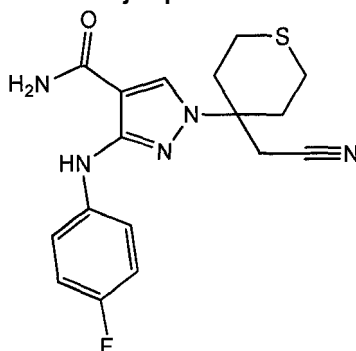
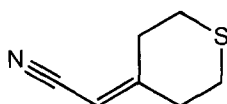
- 5 Una mezcla de 4-(1-cianoetilideno)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**compuesto intermedio 21**) (440 mg, 0,020 mol), DBU (0,9 g, 0,006 mol) y 3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (**compuesto intermedio 31-7**) (0,5 g, 0,002 mol) en 10 ml de MeCN se agitó a la temperatura de reflujo durante la noche. Después de estabilizar la conversión, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (usando una elución en gradiente de MeCN al 0-95 % en agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v) para proporcionar el compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,99-6,93 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,86-2,58 (m, 5H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,42 (s, 5H), 0,77 (s, 2H), 0,58 (s, 2H), 0,30 (s, 1H), 0,17 (s, 1H).

- 15 Los siguientes ejemplos mostrados en la **TABLA 14** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 23** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 5-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica usando, entre otros, **los compuestos intermedios 19-23, 20, 22, 30, 31-1, 31-7, 31-8 y 34-2**.

TABLA 14:

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
5-2		4-{4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il}-4-[ciano(ciclopropil)metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 483, Encontrado 483

6-3		(3S,4R y 3R,4S)-4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo	Calc. 461, Encontrado 461
6-4		(3S,4S y 3R,4R)-4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo	Calc. 461, Encontrado 461
6-5		1-[4-(cianometil)tetrahydro-2H-piran-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 326, encontrado 326
6-6		1-[8-(cianometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 400, encontrado 400
6-7		1-[8-(cianometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]-3-[(4-(metilsulfonil)fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 460, encontrado 460

Esquema 32
Ejemplo n.º 7**1-(4-(cianometil)tetrahydro-2H-tiopian-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida**

5

Etapa A 2-(Dihidro-2H-tiopian-4(3H)-ilideno)acetoniitrilo

Se agitó terc-butóxido potásico (4,5 ml, 4,5 mmol, 1,0 M en THF) a 0 °C y se añadió THF (10 ml). Lentamente se añadió (cianometil)fosfonato de dietilo (0,72 ml, 4,5 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 10 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con la adición gota a gota de dihidro-2H-tiopian-4(3H)-ona (0,50 g, 4,3 mmol) en THF (7 ml). Después de la adición, la mezcla se mantuvo a 0 °C durante 20 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-50 % en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 5,15 (s, 1 H), 2,83-2,84 (m, 2 H), 2,74-2,75 (m, 4 H), 2,59 (t, J = 5,8 Hz, 2 H).

20

Etapa B: 1-(4-(cianometil)tetrahydro-2H-tiopian-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

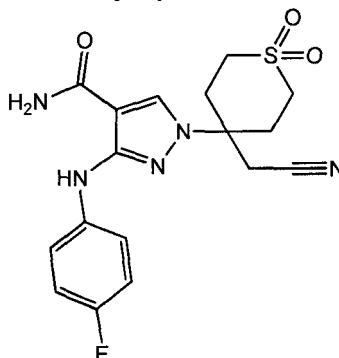
Se añadió 3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (**compuesto intermedio 31-7**) (100 mg, 0,45 mmol) a una mezcla de 2-(1,1-dioxodihidro-2H-tiopian-4(3H)-ilideno)acetoniitrilo (160 mg, 0,91 mmol) en MeCN (1,51 ml). Después, se añadió DBU (0,068 ml, 0,45 mmol), el recipiente de reacción se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (usando una elución en gradiente de MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se combinaron, se basificaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre NaSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 7**.

EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₁₈FN₅OS [M+H]⁺: 360, Encontrado: 360.

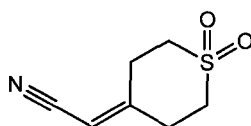
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃:CD₃OD 10:1): δ 8,09 (s, 1 H), 7,37-7,38 (m, 2 H), 6,89 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,76-2,85 (m, 4 H), 2,67-2,70 (m, 2 H), 2,53 (d, J = 14,4 Hz, 2 H), 2,13 (ddd, J = 14,2, 11,0, 3,3 Hz, 2 H).

35

Esquema 33
Ejemplo n.º 8



1-(4-(cianometil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida



5

Etapa A: 2-(1,1-Dioxidodihidro-2H-tiopiran-4(3H)-ilideno)acetonitrilo

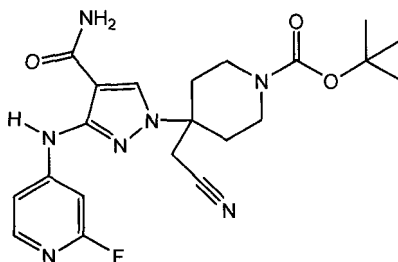
Se agitó terc-butóxido potásico (3,5 ml, 3,5 mmol, 1,0 M en THF) a 0 °C y se añadió THF (8 ml). Lentamente se añadió (cianometil)fosfonato de dietilo (0,56 ml, 3,5 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 10 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con la adición gota a gota de dihidro-2H-tiopiran-4(3H)-ona 1,1-dióxido (0,50 g, 3,4 mmol) en THF (5 ml). Después de la adición, la mezcla se mantuvo a 0 °C durante 20 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-50 % en hexanos). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa B: 1-(4-(cianometil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

Se añadió 3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (**compuesto intermedio 31-7**) (100 mg, 0,45 mmol) a una mezcla de 2-(dihidro-2H-tiopiran-4-(3H)-ilideno)acetonitrilo (130 mg, 0,91 mmol) en MeCN (1,51 ml). Después, se añadió DBU (0,068 ml, 0,45 mmol), el recipiente de reacción se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (usando una elución en gradiente de MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se combinaron, se basificaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre NaSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 8**.

EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₁₈FN₅O₃S [M+H]⁺: 392, Encontrado: 392.
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃:CD₃OD 10:1): δ 8,24 (s, 1 H), 7,33-7,34 (m, 2 H), 6,89 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,97-3,10 (m, 6 H), 2,86 (s, 2 H), 2,53-2,56 (m, 2 H).

Esquema 24
Ejemplo n.º 9-1



4-{4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 A un recipiente de microondas se añadió 4-(3-amino-4-carbamoil-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Compuesto intermedio 35-1**) (5,0 g, 14 mmol), 4-bromo-2-fluoropiridina (2,5 g, 14 mmol), K₃PO₄ (6,1 g, 29 mmol) y dioxano (72 ml). La mezcla se desgasificó burbujando argón durante 5 minutos. Después, se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,7 g, 0,7 mmol) y X-Phos (1,0 g, 2,2 mmol) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 95 °C durante 5 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y se eluyó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el aceite amarillo resultante se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 50-100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 9-1**.

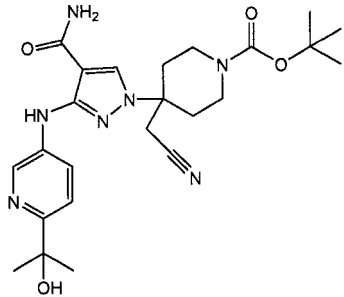
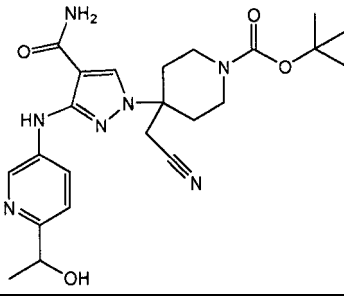
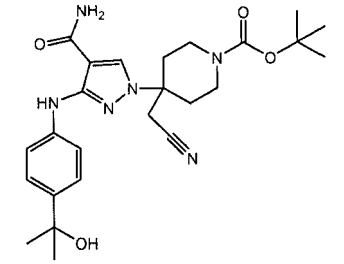
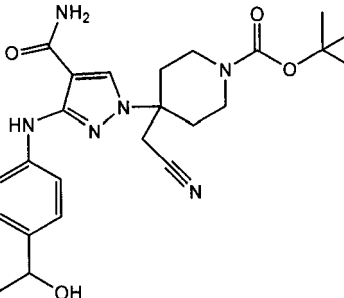
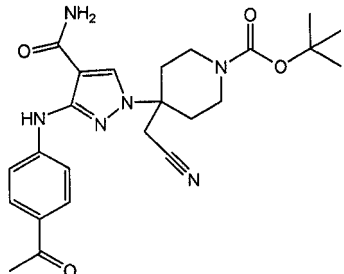
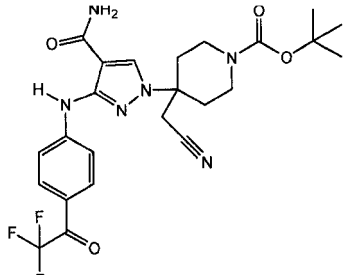
10 EMBR (ESI) calc. para C₂₁H₂₆FN₇O₃ [M+H]⁺: 444, Encontrado: 444.
 RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 9,78 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38-7,24 (m, 2H), 6,69 (s a, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,15 (s a, 2H), 2,61 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

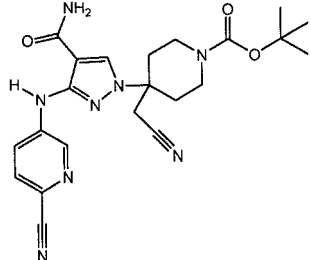
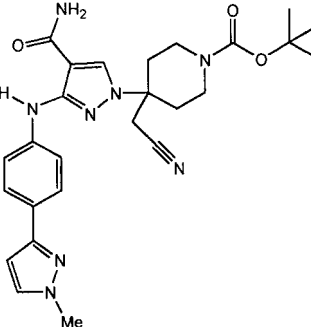
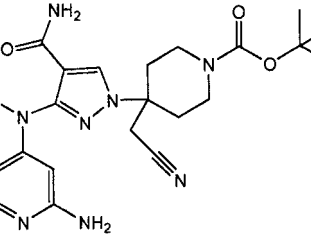
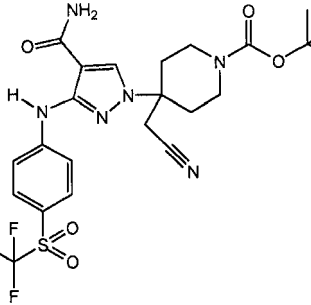
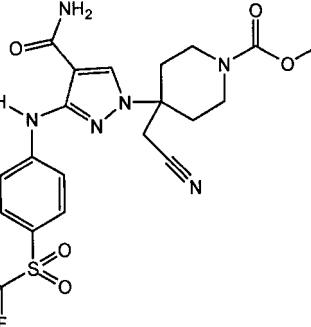
15 Los ejemplos siguientes, divulgados en la **TABLA 15** se prepararon de acuerdo con **Esquema n.º 24** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 9-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

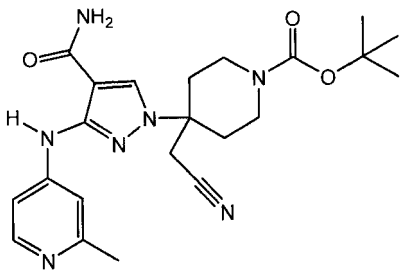
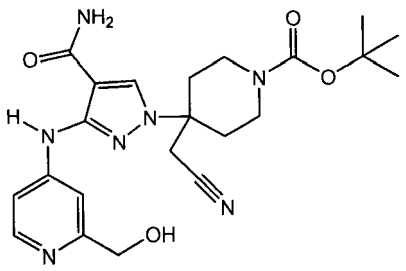
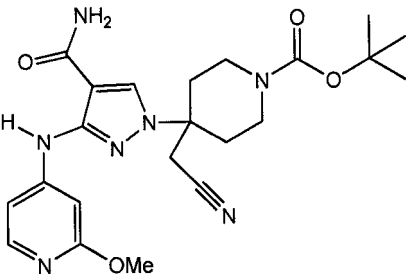
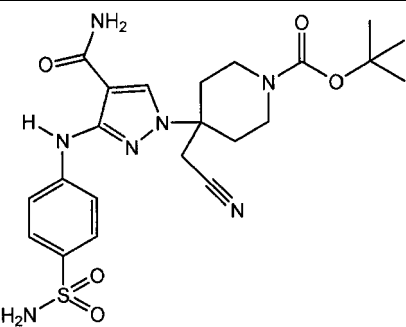
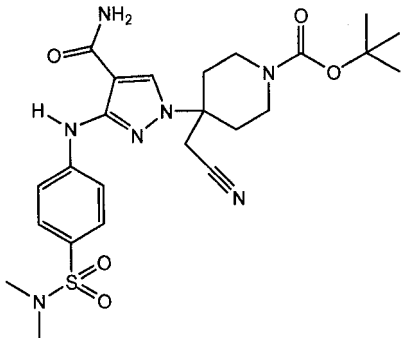
20

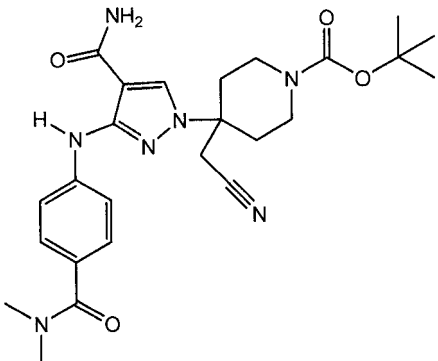
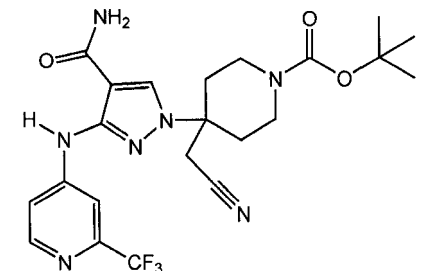
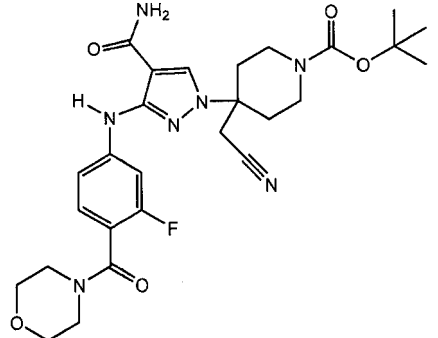
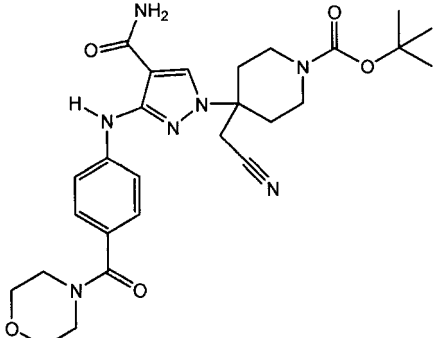
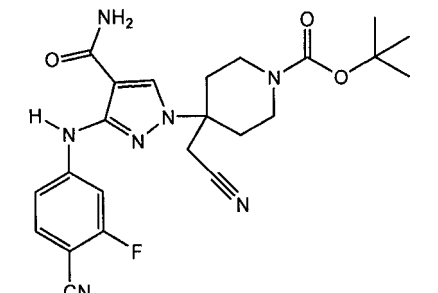
TABLA 15:

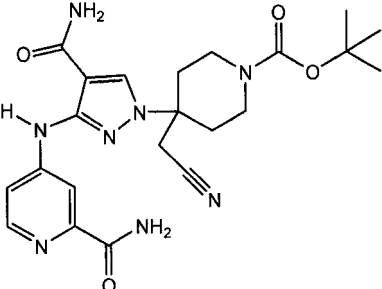
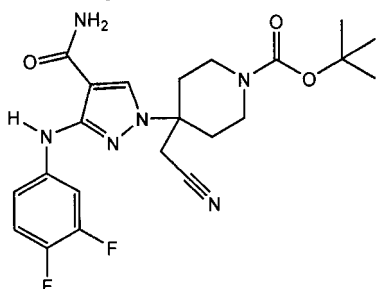
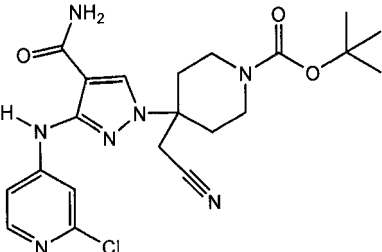
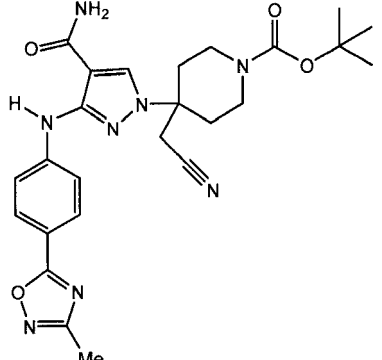
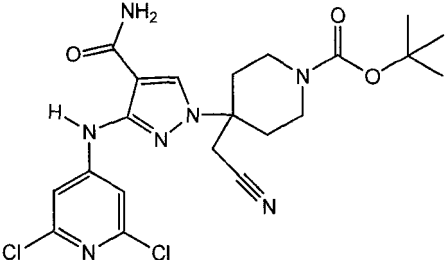
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H]⁺
9-2		4-(4-carbamoil-3-[(4-(metoxicarbonil)fenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 483, Encontrado 483
9-3		4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 443, Encontrado 443
9-4		4-[4-(aminocarbonil)-3-[(4-(metilamino)carbonil] fenil)amino]-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 482, Encontrado 482
9-5		4-(4-carbamoil-3-[(4-cianofenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 450, Encontrado 450

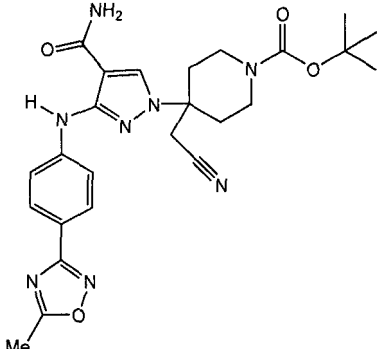
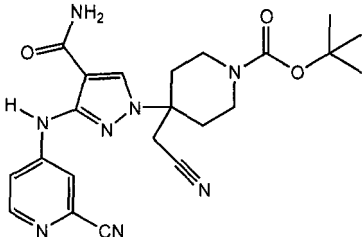
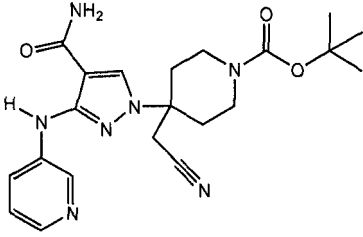
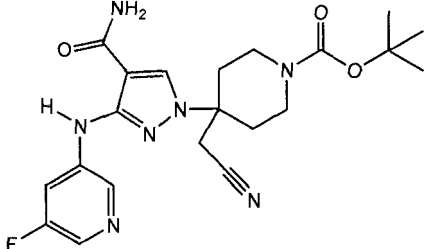
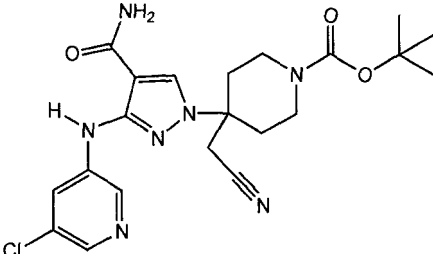
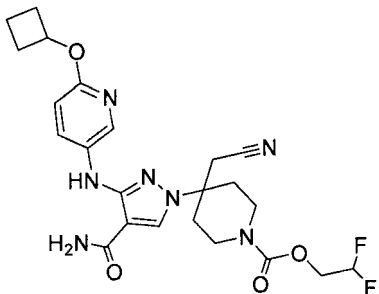
9-6		4-(4-carbamoyl-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 484, Encontrado 484
9-7		4-(4-carbamoyl-3-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 470, Encontrado 470
9-8		4-(4-carbamoyl-3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 483, Encontrado 465 (M-OH)
9-9		4-(4-carbamoyl-3-(4-(1-hidroxietil)fenilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 469, Encontrado 451 (M-OH)
9-10		4-(3-(4-acetilfenilamino)-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 467, Encontrado 467
9-11		4-(4-carbamoyl-3-([4-(trifluoroacetil)fenil]amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 521, Encontrado 521

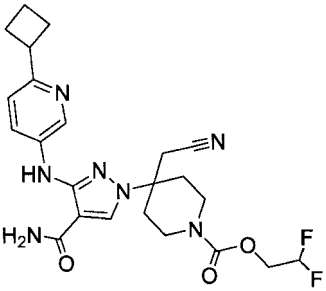
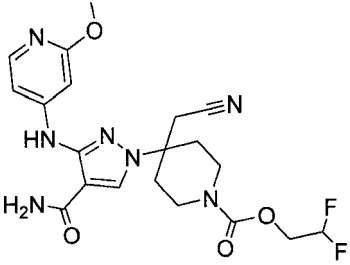
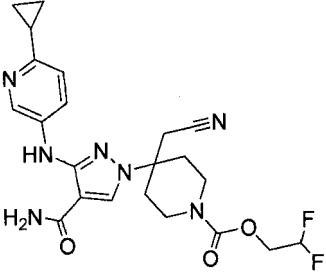
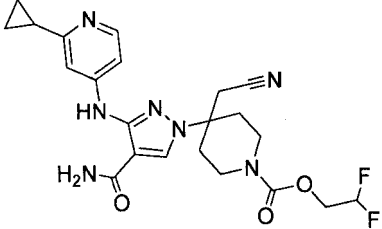
9-12		4-{4-carbamoyl-3-[(6-cianopiridin-3-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 451, Encontrado 451
9-13		4-(4-carbamoyl-3-{[4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenil]amino}-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 505, Encontrado 505
9-14		4-{3-[(2-aminopiridin-4-il)amino]-4-carbamoyl-1 <i>H</i> -pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 441, Encontrado 441
9-15		4-[4-carbamoyl-3-({4-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}amino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 557, Encontrado 501 (M+H- C ₄ H ₈)
9-16		4-[4-carbamoyl-3-({4-[(difluorometil)sulfonyl]fenil}amino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 539, Encontrado 483 (M+H- C ₄ H ₈)

9-17		4-(4-carbamoyl-3-[(2-metilpiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 440, Encontrado 440
9-18		4-(4-carbamoyl-3-[[2-(hidroximetil)piridin-4-il]amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 456, Encontrado 456
9-19		4-(4-carbamoyl-3-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 456, Encontrado 456
9-20		4-(4-carbamoyl-3-[(4-sulfamoilfenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 504, Encontrado 404 (M+H-Boc)
9-21		4-(4-carbamoyl-3-[[4-(dimetilsulfamoil)fenil]amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 532, Encontrado 432 (M+H-Boc)

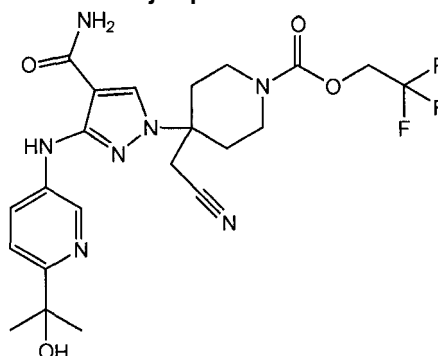
9-22		4-(4-carbamoyl-3-([4-(dimetilcarbamoyl)fenil]amino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 443, Encontrado 443
9-23		4-(4-carbamoyl-3-([2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 494, Encontrado 494
9-24		4-(4-carbamoyl-3-([3-fluoro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 556, Encontrado 556
9-25		4-(4-carbamoyl-3-([4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 538, Encontrado 538
9-26		4-(4-carbamoyl-3-([4-ciano-3-fluorofenil]amino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 468, Encontrado 468

9-27		4-(4-carbamoyl-3-[(2-carbamoylpiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 469, Encontrado 469
9-28		4-(4-carbamoyl-3-[(3,4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 461, Encontrado 461
9-29		4-(4-carbamoyl-3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 460, Encontrado 460
9-30		4-(4-carbamoyl-3-[[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 507, Encontrado 507
9-31		4-(4-carbamoyl-3-[(2,6-dicloropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 495, Encontrado 495

9-32		4-(4-carbamoyl-3-((4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 507, Encontrado 507
9-33		4-(4-carbamoyl-3-((2-cianopiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 451, Encontrado 451
9-34		4-(4-carbamoyl-3-(piridin-3-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 426, Encontrado 426
9-35		4-(4-carbamoyl-3-((5-fluoropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 444, Encontrado 444
9-36		4-(4-carbamoyl-3-((5-cloropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 460, Encontrado 460
9-37		4-(4-carbamoyl-3-((6-(ciclobutiloxi)piridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato 2,2-difluoroetilo	Calc. 504, encontrado 504

9-38		4-(4-carbamoyl-3-((6-ciclobutil)piridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo	Calc. 488, encontrado 488
9-39		4-(4-carbamoyl-3-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo	Calc. 464, encontrado 464
9-40		4-(4-carbamoyl-3-((6-ciclopropil)piridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo	Calc. 474, encontrado 474
9-41		4-(4-carbamoyl-3-((2-ciclopropil)piridin-4-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo	Calc. 474, encontrado 474

Esquema 24
Ejemplo n.º 10-1



4-(4-carbamoyl-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)piridin-3-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo

5

2-(5-Bromopiridin-2-il)propan-2-ol (**compuesto intermedio 5**) (23 mg, 0,11 mmol), 4-(3-amino-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo (**compuesto intermedio 35-3**) 40 mg, 0,11 mmol), Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,011 mmol), 2-di-t-butilfosfino-3,4,5,6-terametil-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (15 mg, 0,032 mmol), fosfato potásico (45 mg, 0,21 mmol) y 1,4-dioxano (1,0 ml) se combinaron en un vial de 4 ml. El vial se tapó y

se lavó abundantemente con argón. La mezcla se calentó a 90 °C y se dejó en agitación durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 10-1**.

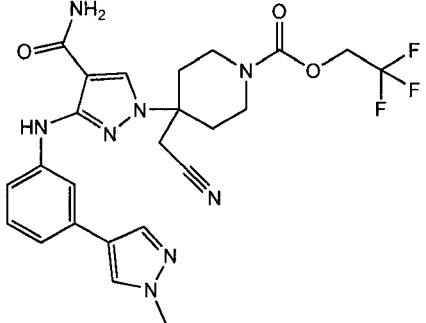
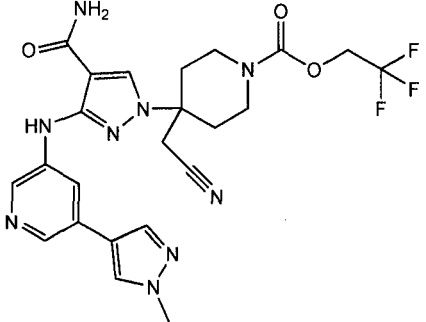
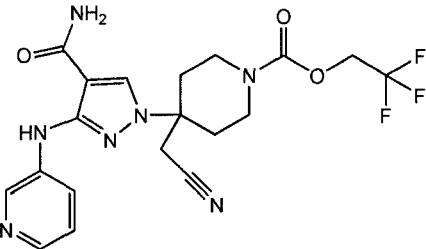
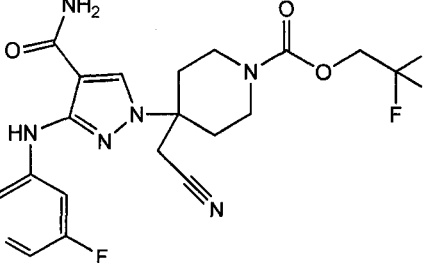
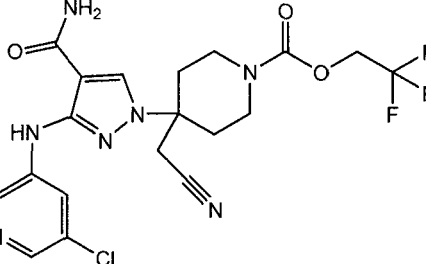
RMN ¹H (500MHz, CDCl₃): δ 8,9 (s, 1H), δ 8,8 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,8 (dd, *J* = 2,4 Hz, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,3 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,9 (s a, 2H), 4,9 (s, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,9 (s, 2H), 2,72-2,64 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,5 (s, 6H).

EMBR (ESI) calc. para C₂₂H₂₆F₃N₇O₄ [M+H]⁺: 510, Encontrado: 510

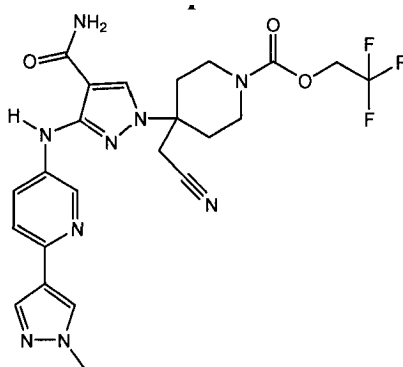
Los siguientes compuestos divulgados en la **TABLA 16** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 24** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 10-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 16:

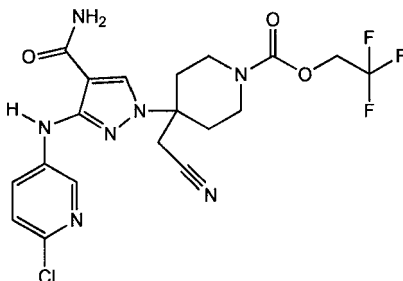
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
10-2		4-(4-carbamoyl-3-(4-(trifluorometilsulfonyl)fenilo amino)-1H-pirazol-1-yl)-4-(cianometil) piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo	Calc. 583, Encontrado 583
10-3		4-(4-carbamoyl-3-(6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)piridin-3-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo	Calc. 550, Encontrado 550
10-4		4-(3-(3-(1H-pirazol-3-il)fenilamino)-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo	Calc. 517, Encontrado 517

10-5		4-(4-carbamoyl-3-(3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo	Calc. 531, Encontrado 531
10-6		4-(4-carbamoyl-3-(5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridinil-3-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo	Calc. 532, Encontrado 532
10-7		4-(4-carbamoyl-3-(piridin-3-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo	Calc. 452, Encontrado 452
10-8		4-(4-carbamoyl-3-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo	Calc. 470, Encontrado 470
10-9		4-(4-carbamoyl-3-[(5-cloropiridin-3-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo	Calc. 486, Encontrado 486

Ejemplo n.º 11-1



5 **4-(4-carbamoyl-3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo**



10 **EtapA: 4-(4-carbamoyl-3-((6-cloropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo**

5-bromo-2-cloropirimidina (206 mg, 1,07 mmol), 4-(3-amino-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo (400 mg, 1,07 mmol), Pd₂(dba)₃ (98 mg, 0,11 mmol), 2-di-t-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisiopropilbifenilo (154 mg, 0,321 mmol) y fosfato potásico (454 mg, 2,14 mmol) se combinaron en un vial de 40 ml y se mezclaron con 1,4-dioxano (5,3 ml). El vial se tapó, se lavó abundantemente con argón y se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a continuación con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 0-5 % de MeOH en DCM) para proporcionar 4-(4-carbamoyl-3-((6-cloropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 9,34 (s, 1H), 8,67 - 8,67 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,17-8,15 (dd, J = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 7,31, 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (a, 1H), 6,64 (a, 1H), 4,68 - 4,63 (m, 2H), 3,98 - 3,96 (m, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,71 - 2,69 (m, 2H), 2,23 - 2,17 (m, 2H).

25 EMBR (ESI) calc. para C₁₉H₁₉ClF₃N₇O₃ [M+H]⁺: 486, Encontrado: 486.

EtapA: 4-(4-carbamoyl-3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo

30 4-(4-carbamoyl-3-((6-cloropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo (45 mg, 0,093 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (23 mg, 0,11 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0,009 mmol), fosfato potásico (59 mg, 0,28 mmol), 1,4-dioxano (0,25 ml) y agua (0,03 ml) se combinaron en un vial de 4 ml. A continuación, el vial se cerró herméticamente y se lavó abundantemente con argón. La mezcla se calentó a 90 °C y se dejó en agitación durante 90 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 11-1**.

35 RMN ¹H (500MHz, CDC13): δ 8,89 (s, 1H), δ 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,78 (dd, J = 2,4 Hz, J = 6,4 Hz, 1H), 7,4 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,7 (s a, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,9 (s, 2H), 2,72-2,64 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H).

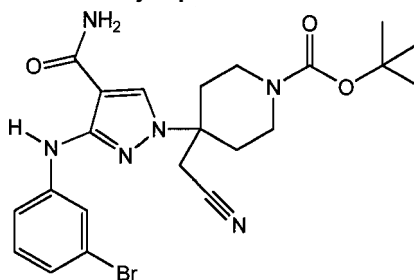
40 EMBR (ESI) calc. para C₂₃H₂₄F₃N₉O₃ [M+H]⁺: 532, Encontrado: 532.

Los siguientes compuestos mostrados en la **TABLA 17** se prepararon siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 11-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis

orgánica.

TABLA 17:

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
11-2		4-(4-carbamoyl-3-[[6-(1H-pirazol-4-yl)piridin-3-yl]amino]-1H-pirazol-1-yl)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetil o	Calc. 518, Encontrado 518

Esquema 24
Ejemplo n.º 12-1

5

4-(3-[(3-bromofenil)amino]-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-yl)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

4-(3-amino-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-yl)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**compuesto intermedio 35-1**) (500 mg, 1,44 mmol), acetato potásico (211 mg, 2,15 mmol), 1,3-dibromobenceno (0,69 ml, 5,74 mmol) y 2-propanol (7,2 ml) se combinaron en un vial y se purgaron con una corriente de gas N₂ durante 10 minutos. Después se añadieron Pd₂(dba)₃ (52 mg, 0,060 mmol) y 2-di-*t*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri-*i*-propilbifenilo (103 mg, 0,220 mmol). El recipiente de reacción se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se dejó en agitación durante 16 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite, eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 12-1**.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,16 (s, 1H), 8,52-8,44 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (dd, *J* = 13,7, 21,7 Hz, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,67 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,39-2,25 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,36 (s, 9H).

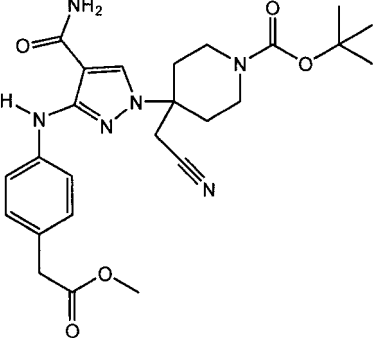
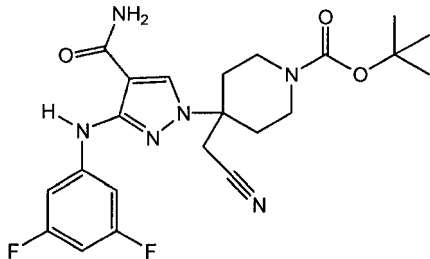
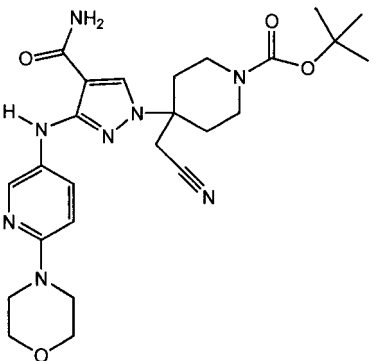
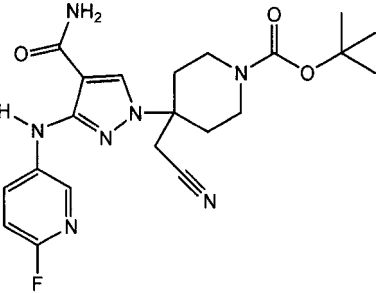
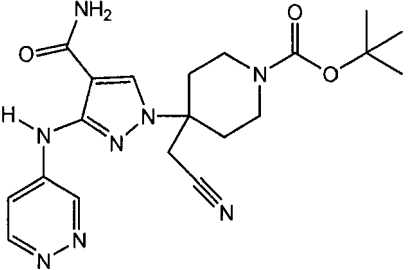
EMBR (ESI) calc. para C₂₂H₂₇BrN₆O₃ [M+H- *tert*-butilo]⁺: 448, Encontrado: 448.

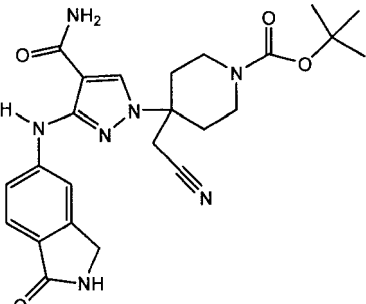
20

Los siguientes mostrados en la **TABLA 18** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 24** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 12-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica usando, pero sin limitación, el **compuesto intermedio 35-1**.

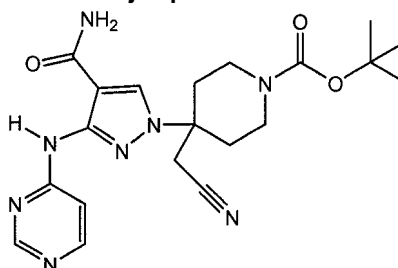
25

TABLA 18:

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
12-2		4-(4-carbamoyl-3-((4-(2-methoxy-2-oxoethyl)fenil)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	Calc. 497, Encontrado 497
12-3		4-(4-carbamoyl-3-((3,5-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	Calc. 461, Encontrado 461
12-4		4-(4-carbamoyl-3-((6-(morfolin-4-il) aftal-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	Calc. 511, Encontrado 511
12-5		4-(4-carbamoyl-3-((6-fluoropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	Calc. 444, Encontrado 444
12-6		4-[4-carbamoyl-3-(piridazin-4-ilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	Calc. 427, Encontrado 427

12-7		4-(4-carbamoyl-3-[(1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)amino]-1H-pirazol-1-yl)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 480, Encontrado 480
------	---	--	------------------------------

Esquema 24
Ejemplo n.º 13-1



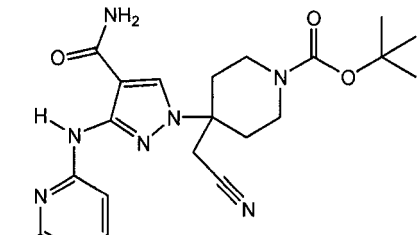
4-(4-carbamoyl-3-(pirimidin-4-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

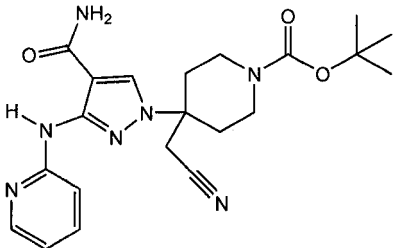
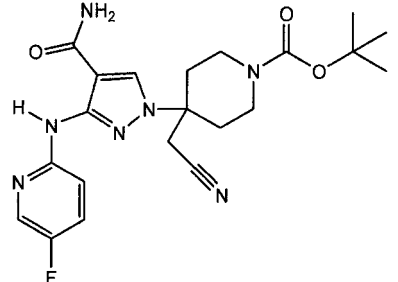
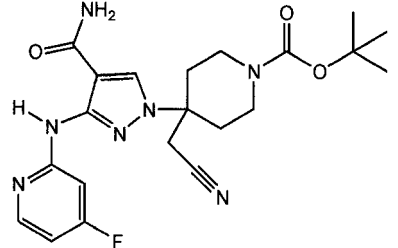
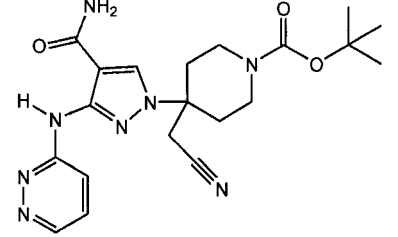
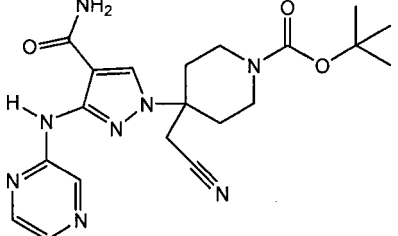
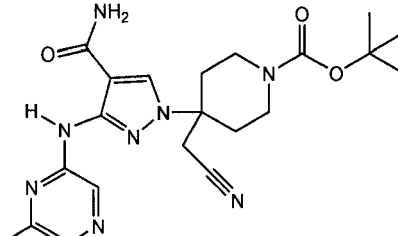
- 5 K₃PO₄ (75 mg, 0,35 mmol), X-Phos (21 mg, 0,043 mmol), 4-bromopirimidina (34 mg, 0,22 mmol) y 4-(3-amino-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**compuesto intermedio 35-1**) (50 mg, 0,14 mmol) se suspendieron en *t*-BuOH (3 ml) y se desgasificaron con argón durante 5 minutos en un vial para microondas. El catalizador, Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmol), se añadió y, después, la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió Si-DMT (0,10 g) y la mezcla
- 10 resultante se dejó en agitación durante 1 hora. La mezcla se filtró y se pasó a través de un tapón de sílice C 18. La columna se lavó con acetonitrilo (4 ml) y, después, el eluyente de la columna se evaporó a sequedad al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron, se pasó a través de un cartucho de 6 ml Silicicle Carbonate y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 13-1**, en forma de un sólido de color blanco.
- 15 RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆): δ 10,40 (s, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,47 (s a, 1H), 3,61-3,75 (m, 2H), 3,25 (s a, 2H), 2,90-3,15 (m, 2H), 2,30-2,54 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).
- 20 EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₁₆N₈O₃ [M+H]⁺: 427, Encontrado: 427.

Los siguientes compuestos mostrados en la **TABLA 19** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 24** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 13-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

25

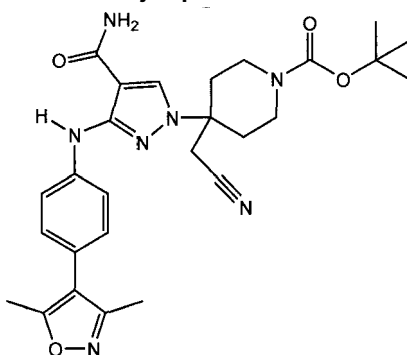
TABLA 19:

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
13-2		4-(4-carbamoyl-3-(6-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 440, Encontrado 440

13-3		4-(4-carbamoyl-3-(piridin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 426, Encontrado 426
13-4		4-(4-carbamoyl-3-(5-fluoropiridin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 444, Encontrado 444
13-5		4-(4-carbamoyl-3-(4-fluoropiridin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 444, Encontrado 444
13-6		4-(4-carbamoyl-3-(piridazin-3-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 427, Encontrado 427
13-7		4-(4-carbamoyl-3-(pirazin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 427, Encontrado 427
13-8		4-(4-carbamoyl-3-(6-m etil pirazina-2-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 441, Encontrado 441

13-9		4-(4-carbamoyl-3-(6-metoxipiridin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 456, Encontrado 456
13-10		4-(4-carbamoyl-3-(2,6-dimetilpirimidin-4-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 455, Encontrado 455
13-11		4-(4-carbamoyl-3-(6-metilpirimidin-4-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 441, Encontrado 441
13-12		4-(4-carbamoyl-3-((5-fluoropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 444, Encontrado 444

Esquema 25
Ejemplo n.º 14



4-(4-carbamoyl-3-[[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5

4-{3-[(4-bromofenil)amino]-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo n.º 2-2) (50 mg, 0,10 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (22 mg, 0,10 mmol), carbonato potásico (55 mg, 0,40 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6 mg, 0,005 mmol) se suspendió en 2:1 de THF:agua (1,2 ml) y se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se filtró a través de una jeringa de nailon de 0,45 micrómetros. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (usando una elución en gradiente de 35-70 % de MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 14**.

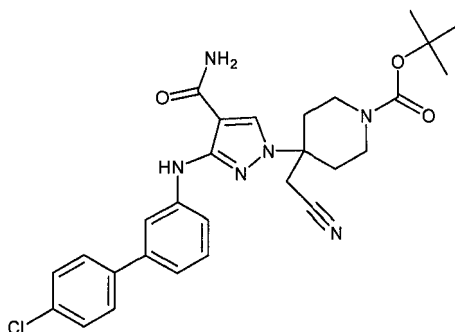
10

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,62-7,44 (m, 3H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,21(d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (s a, 1H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,98 (s a, 2H), 2,38-2,30 (m, 5H), 2,17 (s, 3H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

EMBR (ESI) calc. para C₂₇H₃₃N₇O₄ [M+H]⁺: 520, Encontrado: 520.

5

Esquema 25
Ejemplo n.º 15-1



4-{4-carbamoyl-3-[(4'-clorobifenil-3-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 4-{3-[(3-bromofenil)amino]-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 12-1) (20 mg, 0,040 mmol) se combinó con ácido 4-clorofenilborónico (12 mg, 0,080 mmol), SiliaCat® DPP-Pd (28 mg, 0,0080 mmol) y carbonato potásico (16 mg, 0,12 mmol) y después se diluyó con THF (0,8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con 1,0 ml de DMSO. Esta mezcla se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 15-1**.

15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 9,13 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,6, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,9, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,7, 1H), 3,69 (d, J = 13,7, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,49-2,44 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,36 (s, 9H). EMBR (ESI) calc. para C₂₈H₃₂ClN₆O₃ [M+H]⁺: 535, Encontrado: 535.

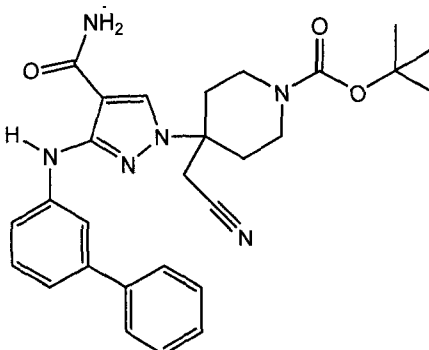
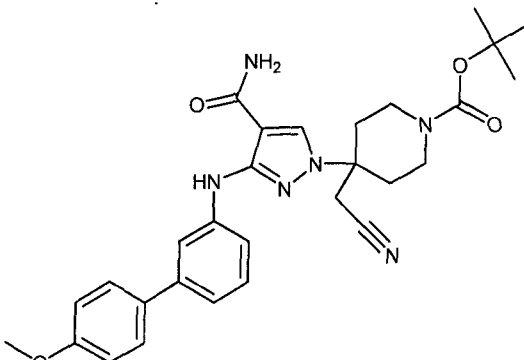
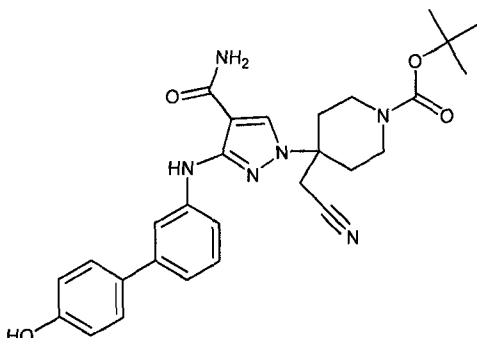
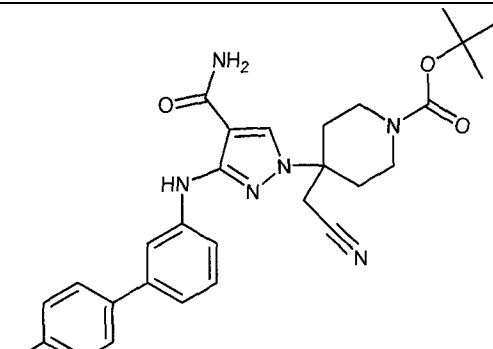
20

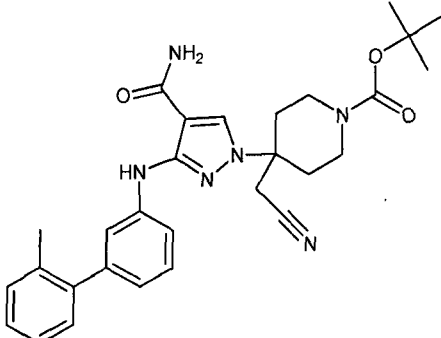
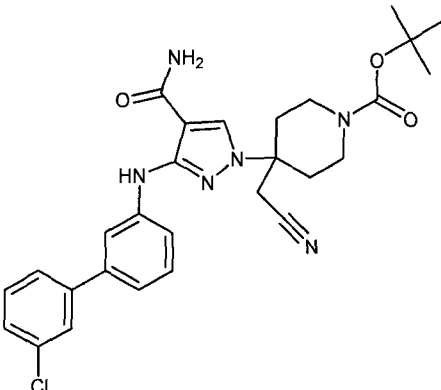
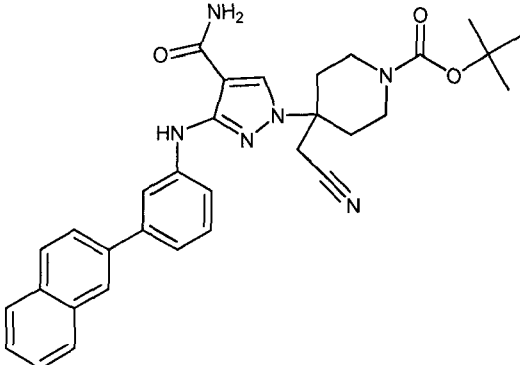
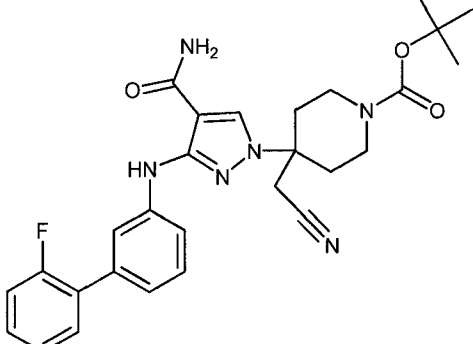
Los siguientes mostrados en la **TABLA 20** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 25** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 15-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica usando, pero sin limitación, el **Ejemplo 12-1** como intermedio.

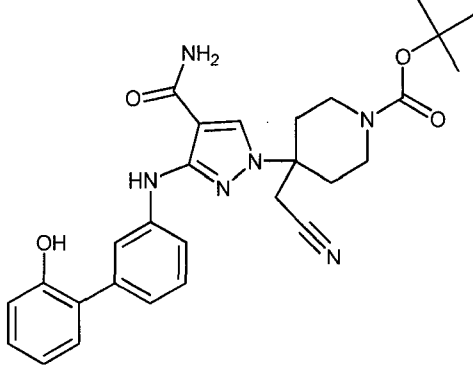
25

TABLA 20:

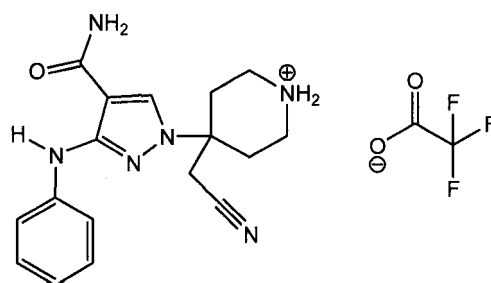
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
15-2		4-{4-carbamoyl-3-[(4'-fluorobifenil-3-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 519, Encontrado 519

15-3		4-[3-(bifenil-3-ilamino)-4-carbamoil-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 501, Encontrado 501
15-4		4-{4-carbamoil-3-[(4'-metoxibifenil-3-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 531, Encontrado 531
15-5		4-{4-carbamoil-3-[(4'-hidroxibifenil-3-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 517, Encontrado 517
15-6		4-{4-carbamoil-3-[(4'-metilbifenil-3-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 515, Encontrado 515

15-7		4-{4-carbamoi-3-[(2'-metilbifenil-3-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 515, Encontrado 515
15-8		4-{4-carbamoi-3-[(3'-clorobifenil-3-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 535, Encontrado 535
15-9		4-{4-carbamoi-3-[(3-naftalen-2-ilfenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 551, Encontrado 551
15-10		4-{4-carbamoi-3-[(2'-fluorobifenil-3-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 519, Encontrado 519

15-11		4-{4-carbamoyl-3-[(2'-hidroxibifenil-3-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 517, Encontrado 517
-------	---	--	---------------------------

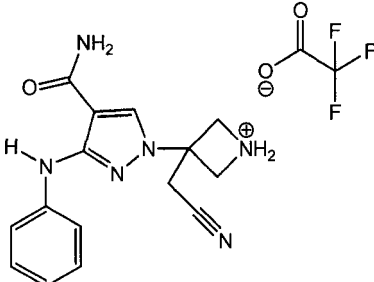
Esquemas n.º 28 y 31
Compuesto intermedio n.º 38-1

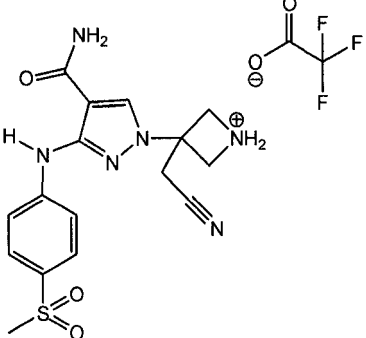
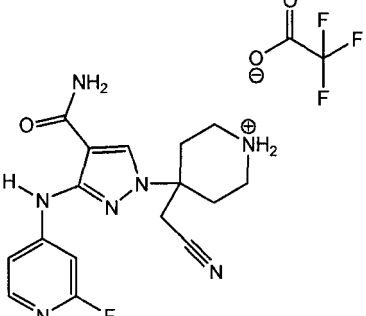
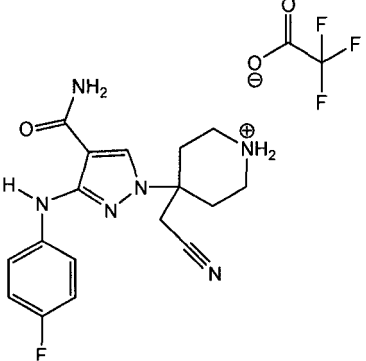
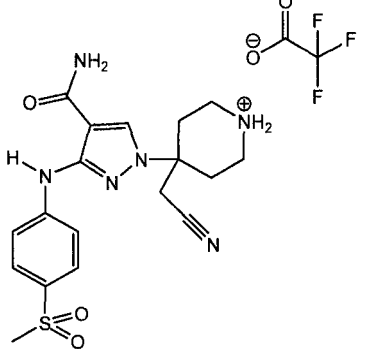


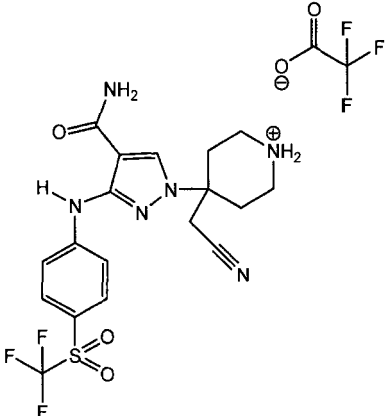
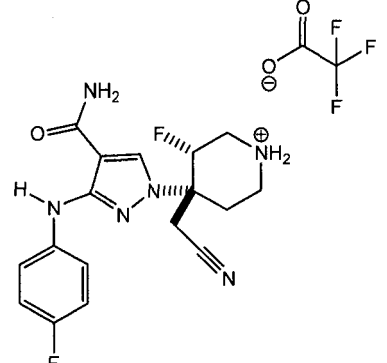
Trifluoroacetato de 4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidinio

- 5 A una suspensión de *ter* 4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 4,7 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (5,0 ml) gota a gota. La solución transparente resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, la mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en una mezcla de MeCN/agua (35 ml:15 ml) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 38-1**. EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₂₀N₆O [M+H]⁺: 325, Encontrado: 325.

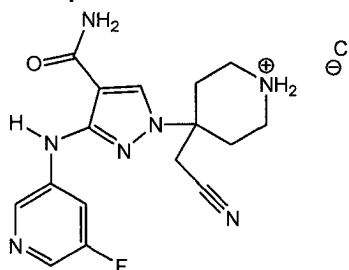
10 Los siguientes compuestos mostrados en la **TABLA 21** se prepararon de acuerdo con los **Esquemas n.º 28 y n.º 31** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Compuesto intermedio n.º 38-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
38-2		Trifluoroacetato de 3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-3-(cianometil)acetidinio	Calc. 297, Encontrado 297

38-3		Trifluoroacetato de 3-(4-carbamoil-3- {[4-(metilsulfonil)fenil] amino}-1 <i>H</i> - pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidinio	Calc. 375, Encontrado 375
38-4		Trifluoroacetato de 4-(4-carbamoil-3- [(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol- 1-il)-4-(cianometil)piperidinio	Calc. 344, Encontrado 344
38-5		Trifluoroacetato de 4-(4-carbamoil-3- [(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)- 4-(cianometil) piperidinio	Calc. 343, Encontrado 343
38-6		Trifluoroacetato de 4-(4-carbamoil-3- {[4-(metilsulfonil)fenil] amino}-1 <i>H</i> - pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidinio	Calc. 403, Encontrado 403

38-7		Trifluoroacetato de 4-(4-carbamoi-3-((4-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)amino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidinio	Calc. 457, Encontrado 457
38-8		Trifluoroacetato de 1-[(3S,4S y 3R,4R)-4-(4-carbamoi-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidinio	Calc. 361, Encontrado 361

Esquemas n.º 28 y n.º 31
Compuesto intermedio n.º 39

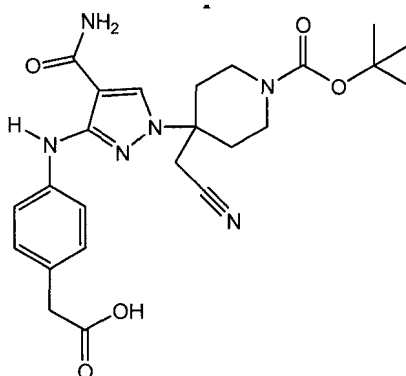


Cloruro de 4-(4-Carbamoil-3-1(5-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidinio

- 5 4-(4-carbamoi-3-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (**Ejemplo 13-14**) (305 mg, 0,688 mmol) se disolvió en HCl 4M en 1,4-dioxano (7 ml). La solución resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, **Compuesto intermedio n.º 39**.
EMBR (ESI) calc. para C₁₆H₁₈FN₇O [M+H]⁺: 344, Encontrado: 344.

10

Ejemplo n.º 18



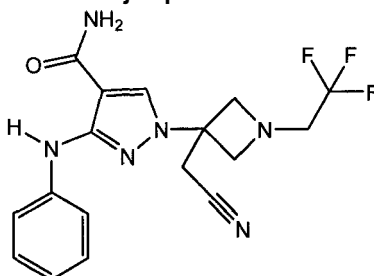
5 **Ácido** **[4-([1-[1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-4-carbamoil-1*H*-pirazol-3-il]amino)fenil]acético**

A una solución de 4-(4-carbamoil-3-[[4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 12-2**) (0,10 g, 0,20 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió una solución de LiOH (19 mg, 0,81 mmol) en agua (0,8 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se neutralizó la mezcla con HCl acuoso 1N a pH ~3-4, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH al 0-10 % en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 18**.

15 RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆): δ 11,3 (s a, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,09 (s a, 1H), 4,38-4,43 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,65 (s a, 2H), 3,10-3,16 (m, 2H), 2,59-2,65 (m, 2H), 1,97 (s, 9H).

EMBR (ESI) calc. para C₂₄H₃₁N₆O₅ [M+H]⁺: 483, Encontrado: 483.

Esquema 28
Ejemplo n.º 19



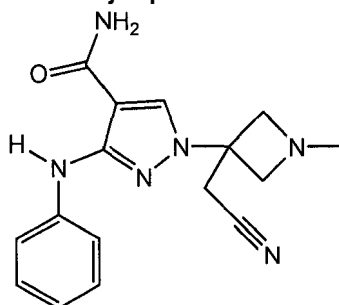
20

1-[3-(cianometil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

A una suspensión de trifluoroacetato de 3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidínio (**compuesto intermedio n.º 38-2**) (23 mg, 0,078 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (36 mg, 0,15 mmol), seguido de K₂CO₃ (23 mg, 0,078 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se dejó en agitación durante 2 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 0-100 %, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 19**.

30 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,09 (c, *J* = 9,1 Hz, 2H).
EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₁₇F₃N₆O [M+H]⁺: 379, Encontrado: 379.

Esquema 28
Ejemplo n.º 20

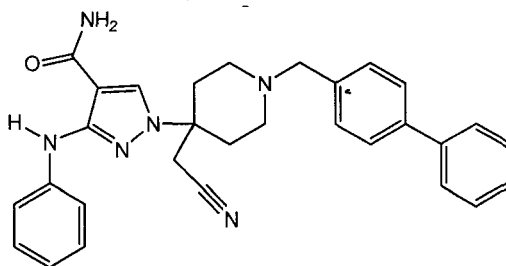


1-[3-(cianometil)-1-metilazetidino-3-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

- 5 A una suspensión de trifluoroacetato de 3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidinio (**compuesto intermedio n.º 38-2**) (50 mg, 0,17 mmol) en DCE (2,0 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (79 mg, 0,37 mmol), seguido de formaldehído (0,050 ml, 0,67 mmol, 37 % en peso en agua). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 1 hora antes de añadir una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 0-100 %
10 EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 20**.
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,76 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,89 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,39 (d, J = 27,6 Hz, 3H). EMBR (ESI) calc. para C₁₆H₁₈N₆O [M+H]⁺: 311, Encontrado: 311.

15

Esquema 28
Ejemplo n.º 21-1

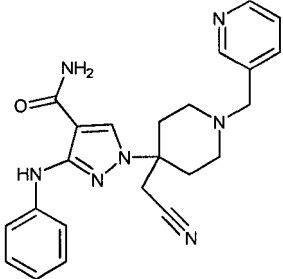
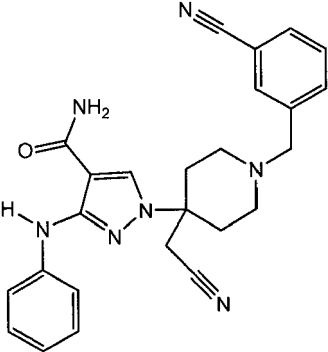
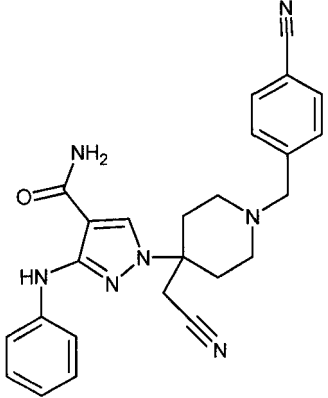
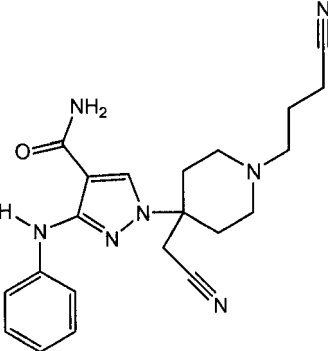


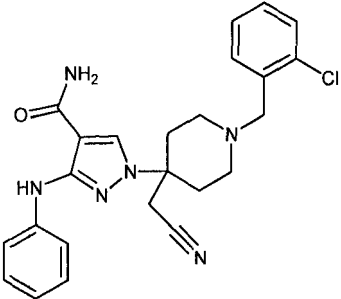
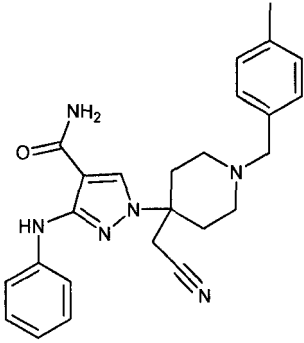
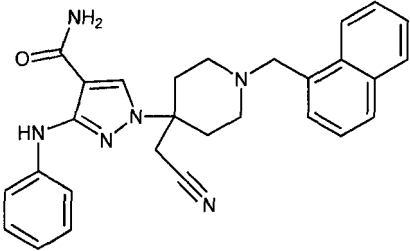
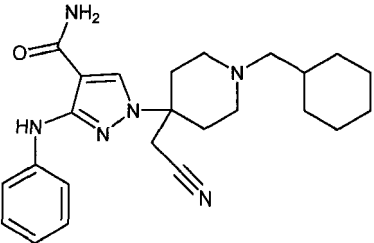
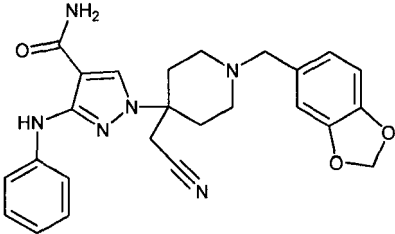
1-[1-(bifenil-4-ilmetil)-4-(cianometil)piperidino-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

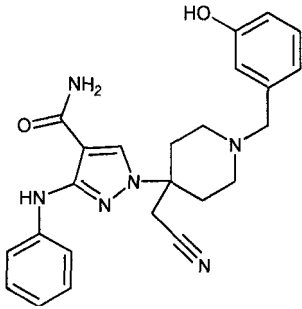
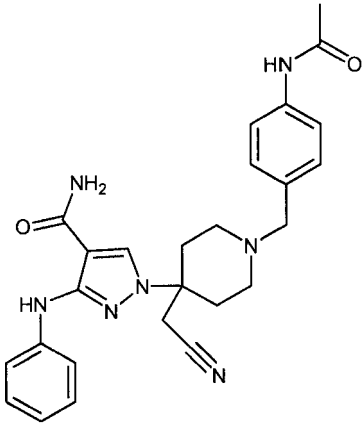
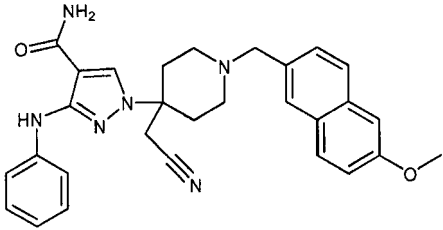
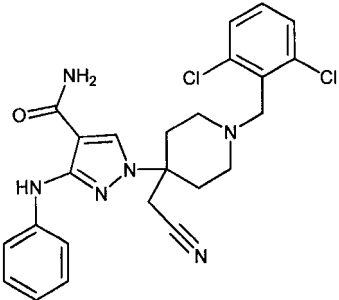
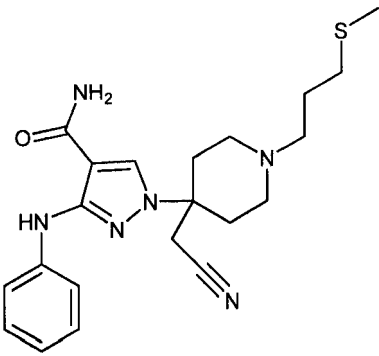
- 20 El bifenil-4-carbaldehído (12 mg, 0,070 mmol) se trató con una solución de trifluoroacetato de 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidinio (**compuesto intermedio n.º 38-2**) (20 mg, 0,050 mmol) y TFA (0,020 ml, 0,23 mmol) en DMF (0,65 ml). La solución resultante se trató después con MP-(OAc)₃BH (80 mg, 0,16 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en un agitador orbital. Después, la mezcla se filtró a través de una frita de 0,45 micrómetros y la frita se lavó con DMSO (1,0 ml). El filtrado se purificó después directamente por HPLC preparativa en fase inversa (usando una elución en gradiente de MeCN al 5-95 %
25 en agua, con modificador de NH₄OH al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 21-1**. EMBR (ESI) calc. para C₃₀H₃₁N₆O [M+H]⁺: 491, Encontrado: 491.

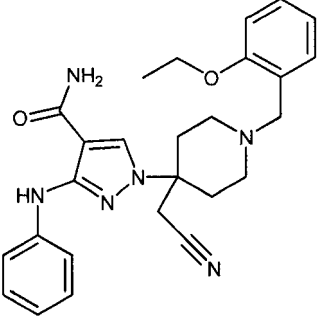
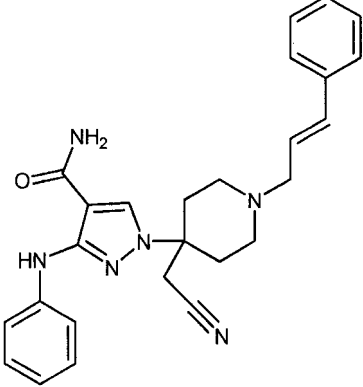
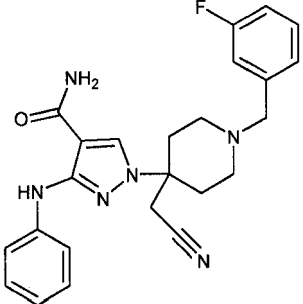
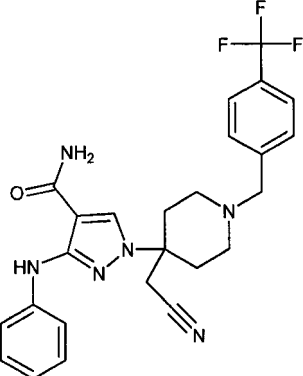
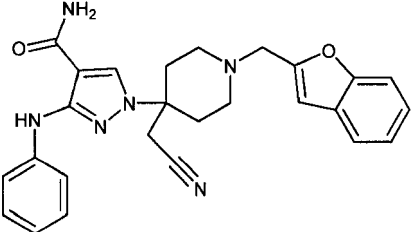
- 30 Los siguientes compuestos mostrados en la **TABLA 22** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 28** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 21-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

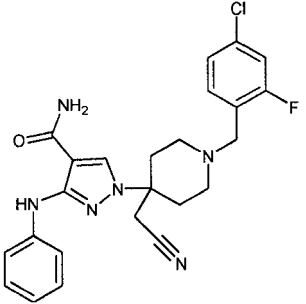
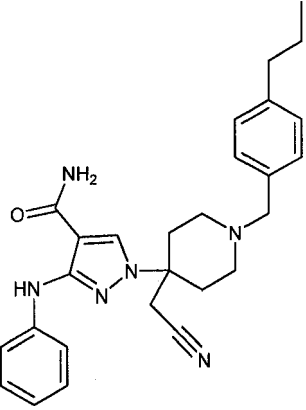
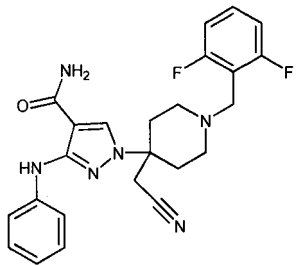
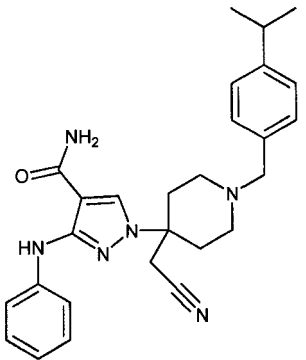
TABLA 22:

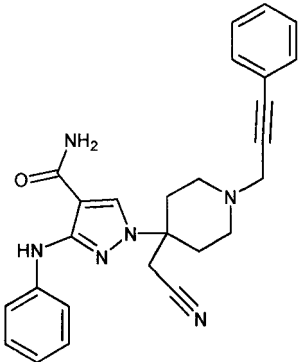
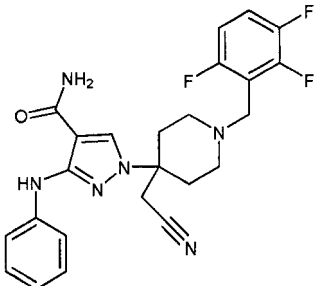
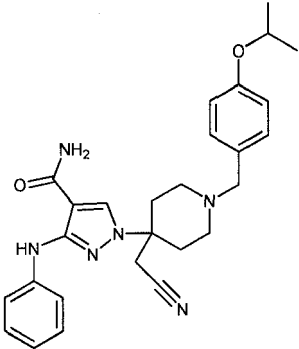
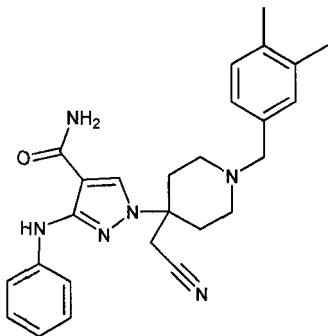
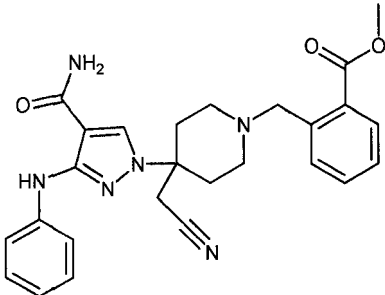
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
21-2		1-[4-(cianometil)-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 416, Encontrado 416
21-3		1-[1-(3-cianobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 440, Encontrado 440
21-4		1-[1-(4-cianobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 440, Encontrado 440
21-5		1-[4-(cianometil)-1-(3-cianopropil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 392, Encontrado 392

21-6		1-[1-(2-clorobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 449, Encontrado 449
21-7		1-[4-(cianometil)-1-(4-metilbencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 429, Encontrado 429
21-8		1-[4-(cianometil)-1-(naftaleno-1-ilmetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 465, Encontrado 465
21-9		1-[4-(cianometil)-1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 421, Encontrado 421
21-10		1-[1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 459, Encontrado 459

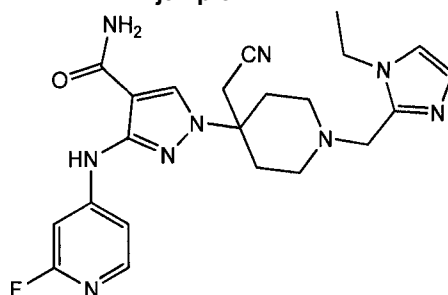
21-11		1-[4-(cianometil)-1-(3-hidroxibencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 431, Encontrado 431
21-12		1-{1-[4-(acetilamino)bencil]-4-(cianometil)piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 472, Encontrado 472
21-13		1-[4-(cianometil)-1-[(6-metoxinaftalen-2-il)metil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 495, Encontrado 495
21-14		1-[4-(cianometil)-1-(2,6-diclorobencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 483, Encontrado 483
21-15		1-[4-(cianometil)-1-[3-(metilsulfanil)propil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 413, Encontrado 413

21-16		1-[4-(cianometil)-1-(2-etoxibencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 459, Encontrado 459
21-17		1-[4-(cianometil)-1-[(2E)-3-fenilprop-2-en-1-il]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 441, Encontrado 441
21-18		1-[4-(cianometil)-1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 433, Encontrado 433
21-19		1-[4-(cianometil)-1-[4-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 483, Encontrado 483
21-20		1-[1-(1-benzofuran-2-ilmetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 455, Encontrado 455

21-21		1-[1-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 467, Encontrado 467
21-22		1-[4-(cianometil)-1-(4-propilbencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 457, Encontrado 457
21-23		1-[4-(cianometil)-1-(2,6-difluorobencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 451, Encontrado 451
21-24		1-[4-(cianometil)-1-[4-(1-metiletil)bencil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 457, Encontrado 457

21-25		1-[4-(cianometil)-1-(3-fenilprop-2-in-1-il)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 439, Encontrado 439
21-26		1-[4-(cianometil)-1-(2,3,6-trifluorobencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 469, Encontrado 469
21-27		1-[4-(cianometil)-1-[4-(1-metiletoxi)bencil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 473, Encontrado 473
21-28		1-[4-(cianometil)-1-(3,4-dimetilbencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 443, Encontrado 443
21-29		2-([4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-il]metil)benzoato de metilo	Calc. 473, Encontrado 473

Esquema 37
Ejemplo n.º 22-1



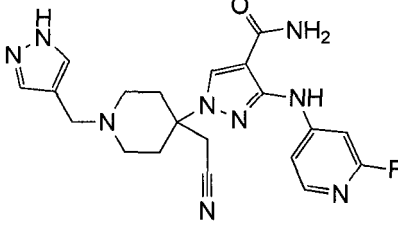
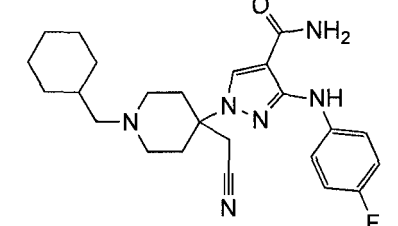
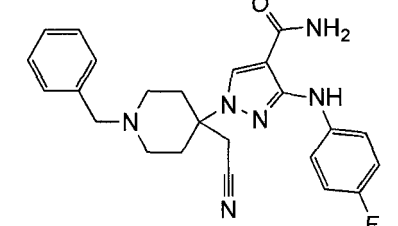
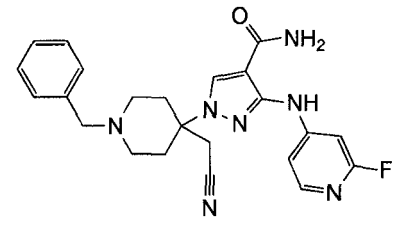
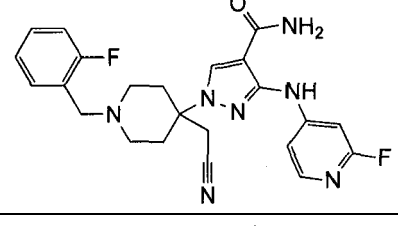
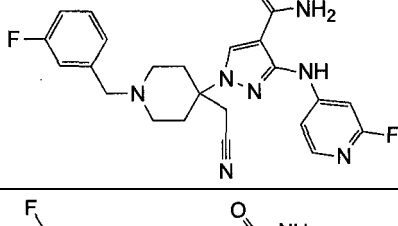
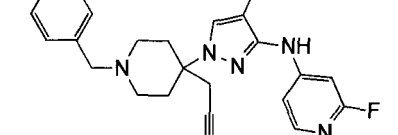
1-(4-(Cianometil)-1-((1-etil-1H-imidazol-2-il)metil)piperidin-4-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

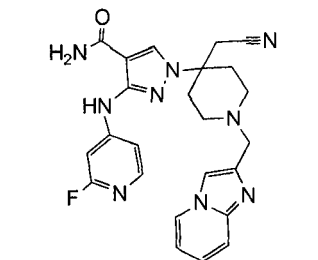
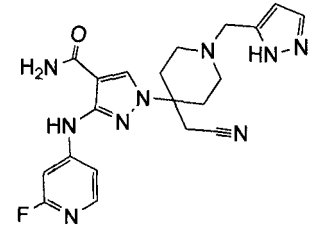
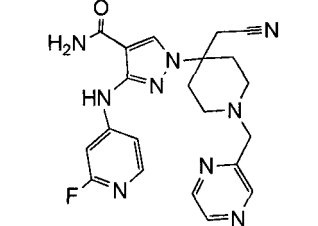
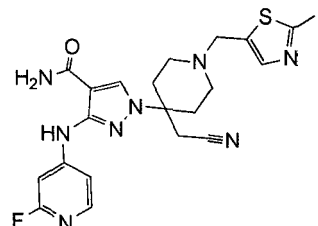
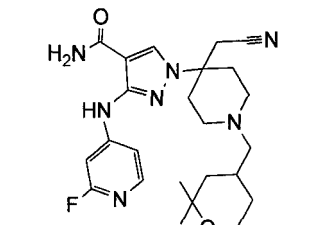
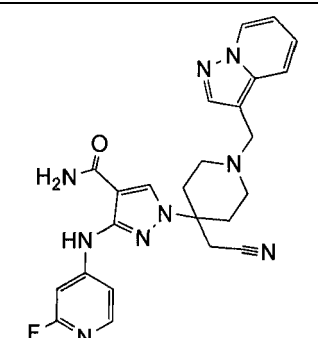
- 5 A un vial de reacción se añadió trifluoroacetato de 4-{4-carbamilo-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidinio (**compuesto intermedio n.º 38-4**) (0,020 g, 0,058 mmol), 1-etil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,0072 g, 0,058 mmol), Na(OAc)₃BH (0,062 g, 0,29 mmol), TFA (0,030 g, 0,26 mmol) se suspendieron en DMF (0,97 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C con agitación durante 12 horas. la reacción completada se purificó adicionalmente por HPLC preparativa en fase inversa (usando una elución en gradiente de ACN al 0-95 % en agua con modificador de NH₄OH al 0,1 % en v/v) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 22-1**. EMBR (ESI) calc. para C₂₂H₂₆FN₉O [M+H]⁺: 452, Encontrado: 452.

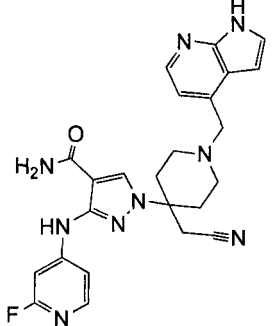
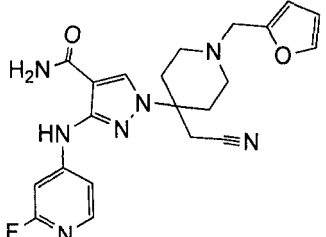
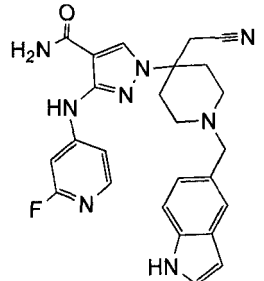
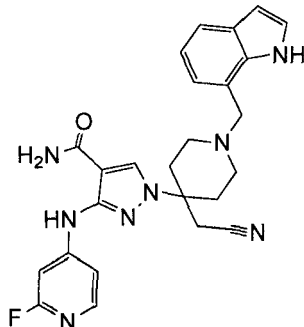
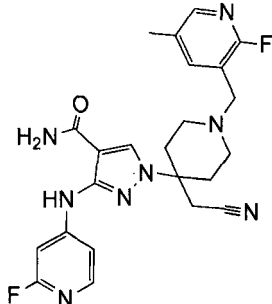
- 15 Los siguientes mostrados en la **TABLA 23** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 37** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 22-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica usando, pero sin limitación, los **compuestos intermedios n.º 38-4 y 38-5** como compuestos intermedios.

TABLA 23:

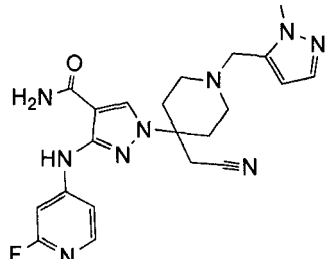
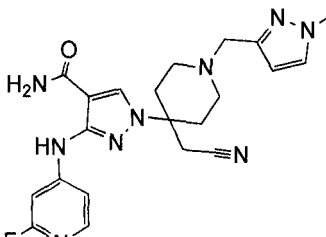
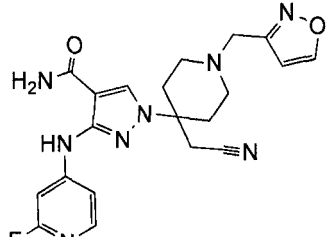
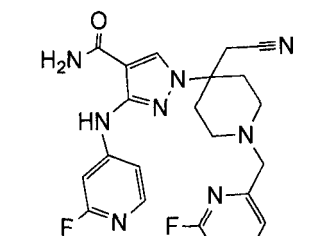
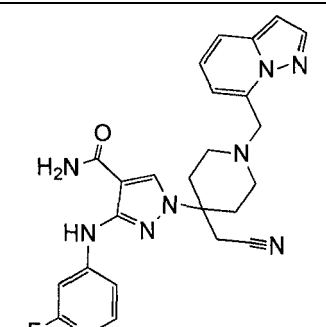
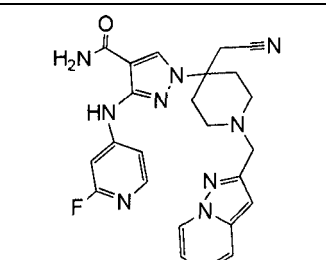
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
22-2		1-[4-(cianometil)-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 435, encontrado 435
22-3		1-[4-(cianometil)-1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 440, encontrado 440
22-4		1-[4-(cianometil)-1-[(4-metil-1H-imidazol-2-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 438, encontrado 438

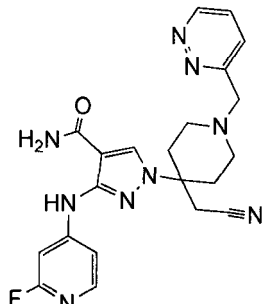
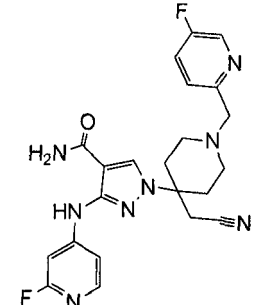
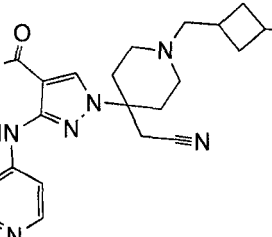
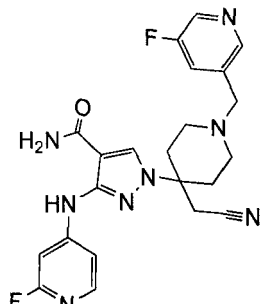
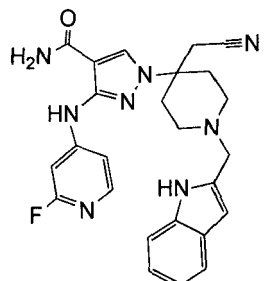
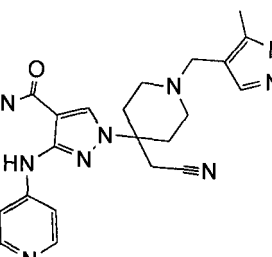
22-5		1-[4-(cianometil)-1-(1H-pirazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 424, encontrado 424
22-6		1-[4-(cianometil)-1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 439, encontrado 439
22-7		1-[1-bencil-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 433, encontrado 433
22-8		1-[1-bencil-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 434, encontrado 434
22-9		1-[4-(cianometil)-1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, encontrado 452
22-10		1-[4-(cianometil)-1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, encontrado 452
22-11		1-[4-(cianometil)-1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, encontrado 452

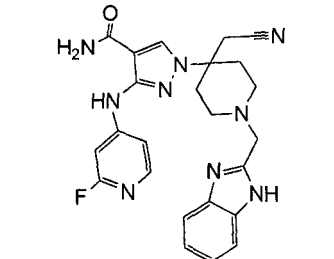
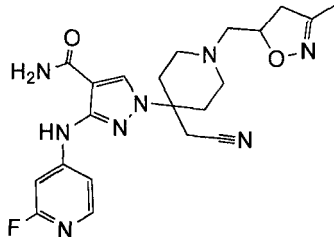
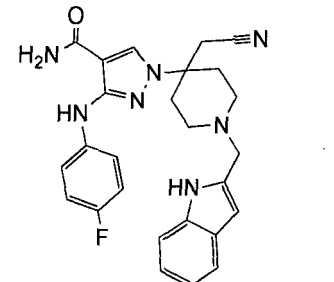
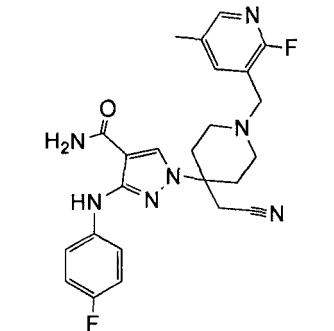
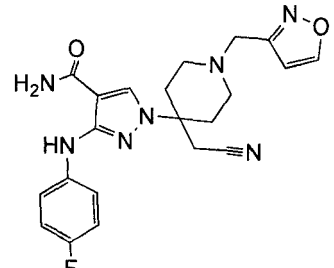
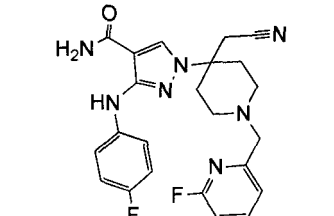
22-12		1-[4-(cianometil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 474, encontrado 474
22-13		1-[4-(cianometil)-1-(1H-pirazol-5-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 424, encontrado 424
22-14		1-[4-(cianometil)-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 436, encontrado 436
22-15		1-[4-(cianometil)-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 455, encontrado 455
22-16		1-[4-(cianometil)-1-[(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 470, encontrado 470
22-17		1-[4-(cianometil)-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 474, encontrado 474

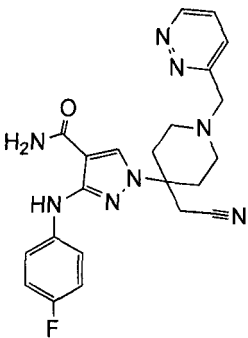
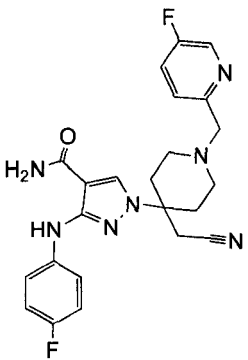
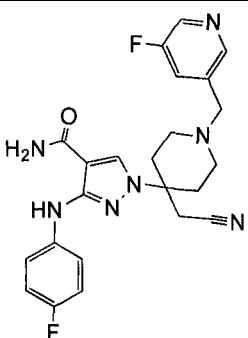
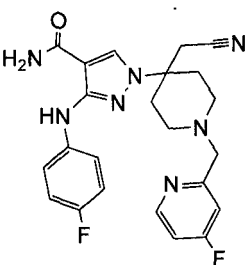
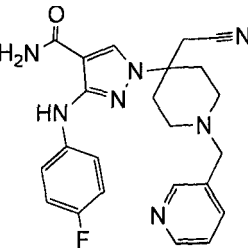
22-18		1-[4-(cianometil)-1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 474, encontrado 474
22-19		1-[4-(cianometil)-1-(furan-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 424, encontrado 424
22-20		1-[4-(cianometil)-1-(1H-indol-5-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 473, encontrado 473
22-21		1-[4-(cianometil)-1-(1H-indol-7-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 473, encontrado 473
22-22		1-[4-(cianometil)-1-[(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 467, encontrado 467

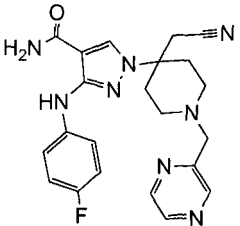
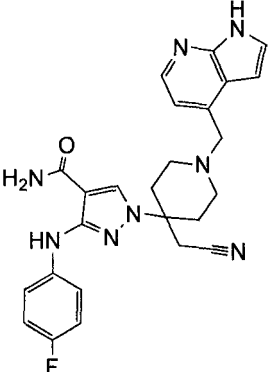
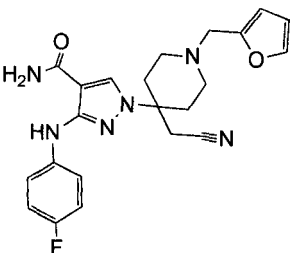
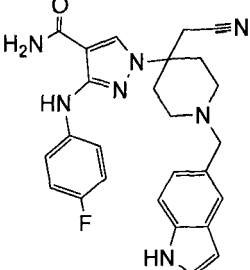
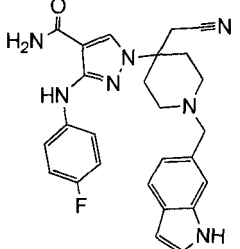
22-23		1-{4-(cianometil)-1-[(2-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 453, encontrado 453
22-24		1-[4-(cianometil)-1-{[3-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclobutil]metil}piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 470, encontrado 470
22-25		1-[4-(cianometil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 441, encontrado 441
22-26		1-[4-(cianometil)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 425, encontrado 425
22-27		1-{4-(cianometil)-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 439, encontrado 439
22-28		1-[4-(cianometil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 425, encontrado 425

22-29		1-{4-(cianometil)-1-[(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 438, encontrado 438
22-30		1-{4-(cianometil)-1-[(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 438, encontrado 438
22-31		1-[4-(cianometil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 425, encontrado 425
22-32		1-[4-(cianometil)-1-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 453, encontrado 453
22-33		1-[4-(cianometil)-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 474, encontrado 474
22-34		1-[4-(cianometil)-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 474, encontrado 474

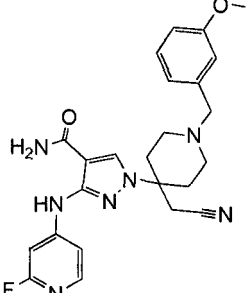
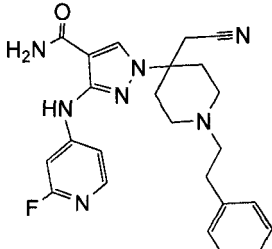
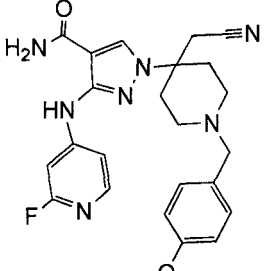
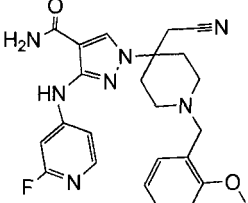
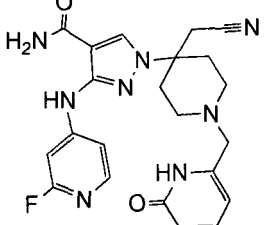
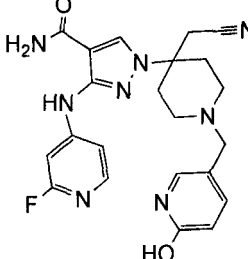
22-35		1-[4-(cianometil)-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 436, encontrado 436
22-36		1-[4-(cianometil)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 453, encontrado 453
22-37		1-[4-(cianometil)-1-[(3-metoxiciclobutil)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 442, encontrado 442
22-38		1-[4-(cianometil)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 453, encontrado 453
22-39		1-[4-(cianometil)-1-(1H-indol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 473, encontrado 473
22-40		1-[4-(cianometil)-1-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, encontrado 452

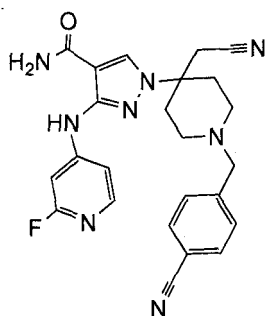
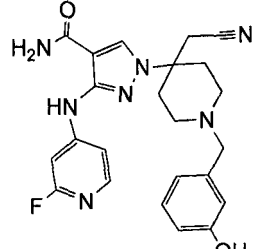
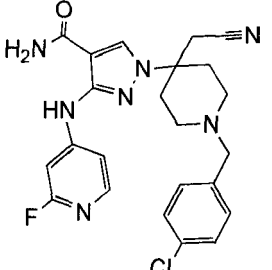
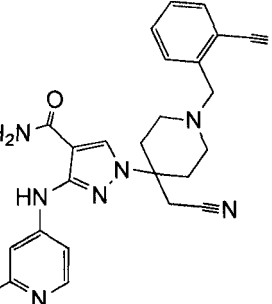
22-41		1-[1-(1H-benzimidazol-2-ylmetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 474, encontrado 474
22-42		1-{4-(cianometil)-1-[(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 441, encontrado 441
22-43		1-[4-(cianometil)-1-(1H-indol-2-ylmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 472, encontrado 472
22-44		1-[4-(cianometil)-1-[(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 466, encontrado 466
22-45		1-[4-(cianometil)-1-(isoxazol-3-ylmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 424, encontrado 424
22-46		1-[4-(cianometil)-1-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, encontrado 452

22-47		1-[4-(cianometil)-1-(piridazin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 435, encontrado 435
22-48		1-{4-(cianometil)-1-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, encontrado 452
22-49		1-{4-(cianometil)-1-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, encontrado 452
22-50		1-{4-(cianometil)-1-[(4-fluoropiridin-2-il)metil]piperidin-4-il}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, encontrado 452
22-51		1-[4-(cianometil)-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 434, encontrado 434

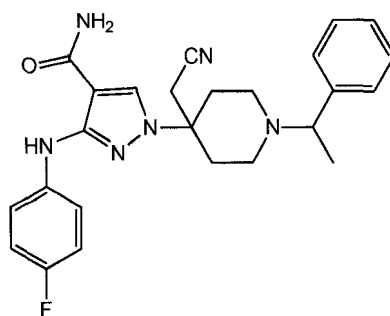
22-52		1-[4-(cianometil)-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 435, encontrado 435
22-53		1-[4-(cianometil)-1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 473, encontrado 473
22-54		1-[4-(cianometil)-1-(furan-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 423, encontrado 423
22-55		1-[4-(cianometil)-1-(1H-indol-5-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 472, encontrado 472
22-56		1-[4-(cianometil)-1-(1H-indol-6-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 472, encontrado 472

22-57		1-[4-(cianometil)-1-(1H-indol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 472, encontrado 472
22-58		1-[4-(cianometil)-1-(1H-indol-7-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 472, encontrado 472
22-59		1-[1-(2-clorobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 468, encontrado 468
22-60		1-[4-(cianometil)-1-(4-hidroxibencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 450, encontrado 450
22-61		1-[1-(3-clorobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 468, encontrado 468
22-62		1-[1-(3-cianobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 459, encontrado 459

22-63		1-[4-(cianometil)-1-(3-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 464, encontrado 464
22-64		1-[4-(cianometil)-1-(2-feniletil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 448, encontrado 448
22-65		1-[4-(cianometil)-1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 464, encontrado 464
22-66		1-[4-(cianometil)-1-(2-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 464, encontrado 464
22-67		1-[4-(cianometil)-1-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 451, encontrado 451
22-68		1-[4-(cianometil)-1-[(6-hidropiridin-3-il)metil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 451, encontrado 451

22-69		1-[1-(4-cianobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 459, encontrado 459
22-70		1-[4-(cianometil)-1-(3-hidroxibencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 450, encontrado 450
22-71		1-[1-(4-clorobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 468, encontrado 468
22-72		1-[1-(2-cianobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 459, encontrado 459

Esquema 28
Ejemplo n.º 23

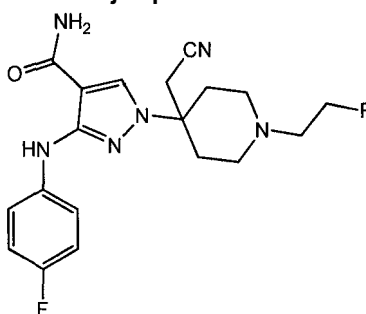


1-(4-(cianometil)-1-(1-feniletil)piperidin-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

5 A una solución de 1-(4-(cianometil)piperidin-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (**compuesto**

intermedio n.º 38-5 (50 mg, 0,11 mmol) en MeOH (0,32 ml) y DMF (0,063 ml) se añadió acetofenona (41 mg, 0,34 mmol) y ácido acético (0,065 ml, 1,1 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (7 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se purificó después directamente mediante HPLC en fase inversa preparativa accionada por masas (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de Si-Carbonato para proporcionar el compuesto del título como una base libre. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,57 (s a, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 4H), 7,43 (s, 4H), 7,23 (s a, 1H), 7,04 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,12 (s, 2H), 3,02-3,00 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,68-2,66 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,16-2,12 (m, 1H), 1,59 (m, d, J = 7 Hz, 2H). EMBR (ESI) calc. para C₂₅H₂₇FN₆O [M+H]⁺: 447, Encontrado: 447.

Esquema 38
Ejemplo n.º 24-1



1-[4-(cianometil)-1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida

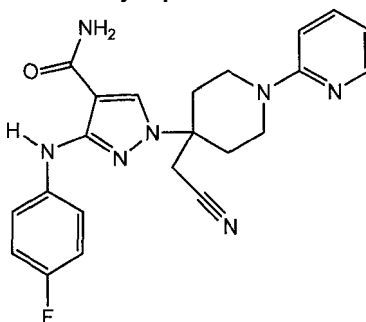
A un vial cerrado herméticamente se añadió 2-fluoroetanol (0,0090 g, 0,14 mmol), PS-IBX (0,28 g, 0,28 mmol, 1,0 mmol/g) se suspendieron en DMF (1,0 ml). El vial se tapó y se agitó a TA durante 16 horas. La reacción se pasó a través de un filtro de jeringa y el eluyente se recogió en un vial de reacción. Al vial de reacción se añadió 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-ilo (**compuesto intermedio n.º 38-5**) (0,020 g, 0,058 mmol), TFA (0,020 ml, 0,26 mmol), Na(OAc)₃BH (0,037 g, 0,18 mmol) suspendido en DMF (0,50 ml). El vial de reacción se tapó y se calentó a 50 °C durante 4 horas. La reacción completada se concentró al vacío y el residuo se recogió en DMF (1,0 ml). La reacción en bruto se pasó a través de un filtro de jeringa y el eluyente se purificó directamente mediante HPLC preparativa de fase inversa (usando una elución en gradiente de 0-95 % de ACN/agua con modificador de TFA al 0,1 % v/v). La fracción de HPLC recogida se concentró al vacío y el residuo se recogió en MeOH y se pasó a través de un cartucho SPE de Si-carbonato. El eluyente se recogió y se evaporó para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₉H₂₂F₂N₆O [M+H]⁺: 389, Encontrado: 389.

Los siguientes mostrados en la **TABLA 24** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 38** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 24-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 24

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
24-2		1-[4-(cianometil)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 397, encontrado 397

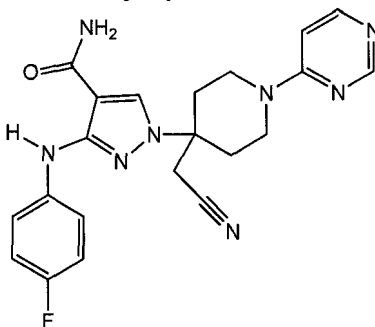
Esquema 28
Ejemplo n.º 25



1-(4-(cianometil)-1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(4-fluorofenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

- 5 Una mezcla de trifluoroacetato de 4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidinio (**compuesto intermedio n.º 38-5**) (52 mg, 0,11 mmol), yoduro de cobre (I) (2 mg, 0,01 mmol), L-prolina (3 mg, 0,02 mmol) y K₃PO₄ (48 mg, 0,23 mmol) se disolvió en DMSO (0,16 ml). Se añadió 2-bromopiridina (0,011 ml, 0,11 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C y se dejó en agitación durante 72 horas. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.
- 10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 9,02 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,60-7,45 (m, 3H), 7,25-7,10 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,85-6,75 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,32-3,20 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,51-2,44 (m, 2H), 2,11 (ddd, J = 14,1, 10,1, 4,0 Hz, 2H).
- 15 EMBR (ESI) calc. para C₂₂H₂₂FN₇O [M+H]⁺: 420, Encontrado: 420.

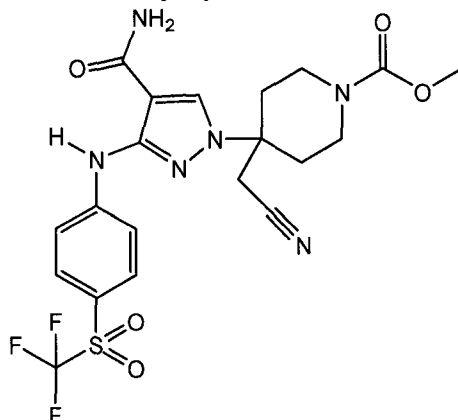
Esquema 28
Ejemplo n.º 26



1-[4-(cianometil)-1-pirimidin-4-ilpiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida

- 20 A una solución de trifluoroacetato de 4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidinio (**compuesto intermedio n.º 38-5**) (50 mg, 0,11 mmol) en DCE (1,0 ml) se añadió DIPEA (0,096 ml, 0,55 mmol) seguido de 4-bromopirimidina (32 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 130 °C y se dejó en agitación durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla de DCM e IPA. La mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 26**, en forma de un sólido.
- 25 EMBR (ESI) calc. para C₂₁H₂₁FN₈O [M+H]⁺: 421, Encontrado: 421.
- 30

Esquema 28
Ejemplo n.º 27-1



4-(4-carbamoyl-3-(4-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de metilo

5 El trifluoroacetato de 4-[4-carbamoyl-3-({4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidinio (**compuesto intermedio n.º 38-7**) (30 mg, 0,053 mmol) se disolvió en DCM (1,0 ml). Se añadió DIPEA (0,055 ml, 0,32 mmol), seguido de cloroforniato de metilo (0,024 ml, 0,32 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 27-1**, en forma de un sólido.

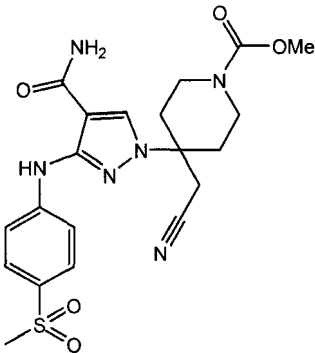
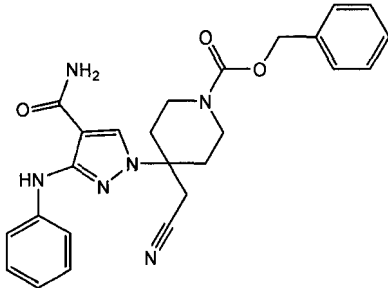
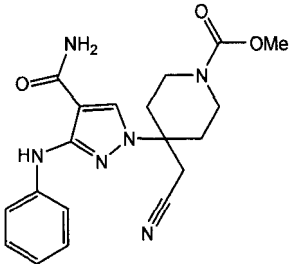
10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 9,87 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,93-7,84 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,72 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,37 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 2,01 (ddd, J = 13,9, 9,9, 4,2 Hz, 2H). EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₂₁F₃N₆O₅S [M+H]⁺: 515, Encontrado: 515.

Los siguientes mostrados en la **TABLA 25** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 28** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 27-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica usando, pero sin limitación, los **compuestos intermedios n.º 38-1, 38-6 y 38-7**.

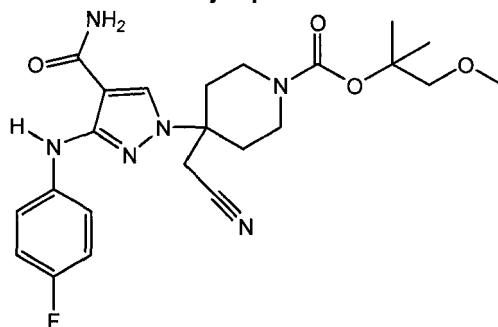
20

TABLA 25:

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
27-2		4-(4-carbamoyl-3-(4-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo	Calc. 559, Encontrado 559

27-3		4-(4-carbamoyl-3-[[4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de metilo	Calc. 461, Encontrado 461
27-4		4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de bencilo	Calc. 459, Encontrado 459
27-5		4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de metilo	Calc. 383, Encontrado 383

Esquema 28
Ejemplo n.º 28



4-[4-carbamoyl-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-metoxi-1,1-dimetiletilo

5

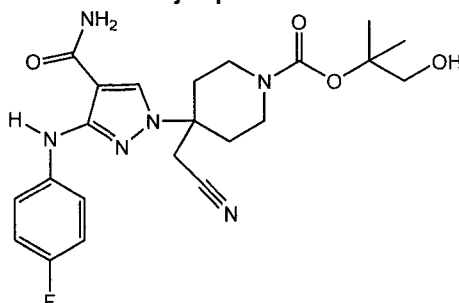
Una solución de 1-metoxi-2-metil-2-propanol (91 mg, 0,88 mmol) en THF (1,5 ml) y TEA (0,20 ml, 1,4 mmol) se enfrió a 0 °C y se dejó en agitación. Se añadió trifosgeno (260 mg, 0,876 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Una solución de trifluoroacetato de 4-[4-carbamoyl-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidinio (**compuesto intermedio n.º 38-5**) (80 mg, 0,18 mmol) y TEA (0,061 ml, 0,44 mmol) en DCM (1,0 ml) se añadió después a la mezcla de reacción, gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se dejó en agitación durante 16 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 28**.

15

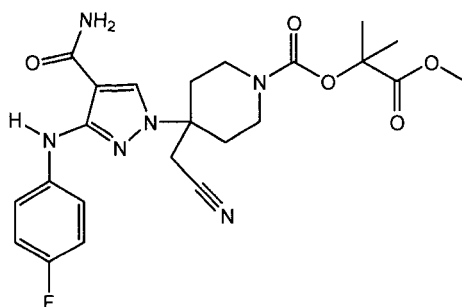
RMN ¹H (600 MHz, acetona-d₆): δ 9,16 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,15 (s a, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,47 (s a, 1H), 3,85 (dt, J = 13,9, 4,3 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (s, 2H), 3,15-3,02 (m, 2H), 2,62-2,54

(m, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,39 (s, 6H).
EMBR (ESI) calc. para C₂₃H₂₉FN₆O₄ [M+H]⁺: 473, Encontrado: 473.

Esquema 28
Ejemplo n.º 29



5 **4-{4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo**



10 **Etapa A: 1-Metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-ilo-4-{4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato (Ejemplo 29-A)**

A una solución de 2-hidroxiisobutirato de metilo (0,20 ml, 1,8 mmol) en THF (4 ml) se añadió TEA (0,49 ml, 3,5 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se dejó en agitación. Se añadió fosgeno (1,70 g, 3,51 mmol, 20 % en peso en tolueno) y la mezcla resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 3 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con THF (5 ml) y se concentró al vacío de nuevo. Al residuo resultante se añadió DCM (3 ml), seguido de TEA (0,49 ml, 3,5 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se dejó en agitación. Se añadió trifluoroacetato de 4-{4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidinio (**compuesto intermedio n.º 38-5**) (0,20 g, 0,44 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc 50-100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo 29-A**.

RMN ¹H (600MHz, acetona-d₆): δ 9,13 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4, 3,6 Hz, 2H), 7,13 (s a, 1H), 6,98 (t, J = 8,4 Hz, 2H) 6,52 (s a, 1H), 3,76-3,90 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,04-3,17 (m, 4H), 2,50-2,64 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 2H), 1,47 (s, 6H).

EMBR (ESI) calc. para C₂₃H₂₈FN₆O₅ [M+H]⁺: 487, Encontrado: 487.

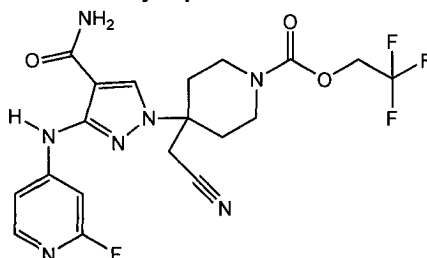
30 **Etapa B. 4-{4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo**

A una solución de 4-{4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (70 mg, 0,14 mmol) en THF (1,9 ml) a temperatura ambiente se añadió LiBH₄ (25 mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc and cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH al 0-10 % en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo 29**.

RMN ¹H (600MHz, acetona-d₆): δ 9,13 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,13 (s a, 1H), 6,95-6,99 (m, 2H), 6,45 (s a, 1H), 3,84-4,00 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,06-3,21 (m, 4H), 2,80 (s, 1H), 2,50-2,64 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 2H), 1,14 (s, 6H).

EMBR (ESI) calc. para $C_{22}H_{28}FN_6O_4$ $[M+H]^+$: 459, Encontrado: 459.

Esquema 28
Ejemplo n.º 30-1



4-(4-carbamoyl-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo

A una solución de 2,2,2-trifluoroetanol (15 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml) se añadió TEA (0,043 ml, 0,31 mmol) seguido de carbonato de N,N'-disuccinimidilo (59 mg, 0,23 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Una solución de trifluoroacetato de 4-(4-carbamoyl-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidinio (**compuesto intermedio n.º 38-4**) (70 mg, 0,15 mmol) y TEA (0,043 ml, 0,31 mmol) en DMSO (1,0 ml) se añadió después a la mezcla de reacción gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se dejó en agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción en bruto se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante HPLC preparativa en fase inversa (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 30-1**.

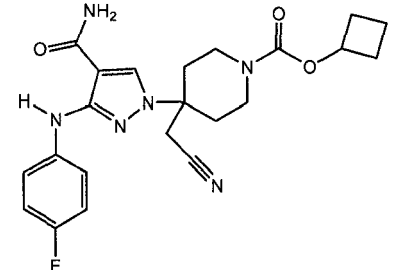
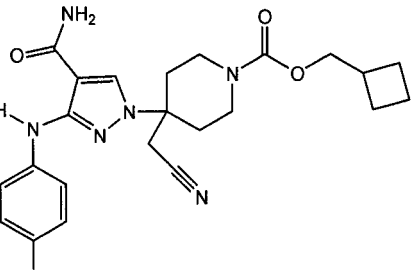
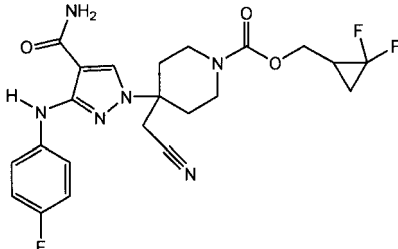
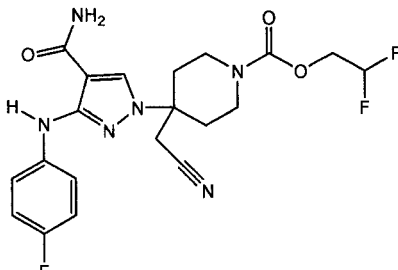
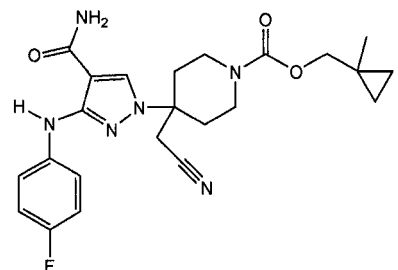
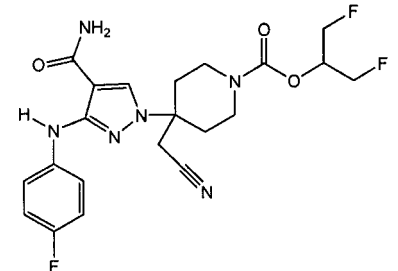
RMN 1H (600 MHz, acetona- d_6): δ 9,76 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28-7,20 (m a, 2H), 6,66 (s a, 1H), 4,64 (c, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,95 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H), 3,39-3,15 (m, 4H), 2,74 -2,63 (m, 2H), 2,21 (ddd, $J = 14,6, 10,6, 4,2$ Hz, 2H).

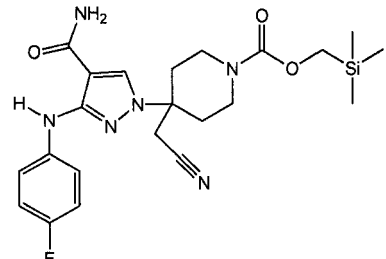
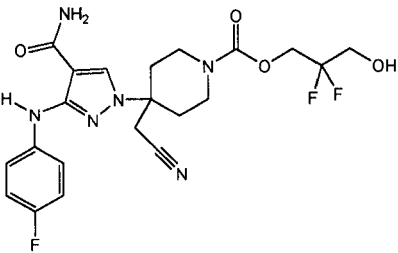
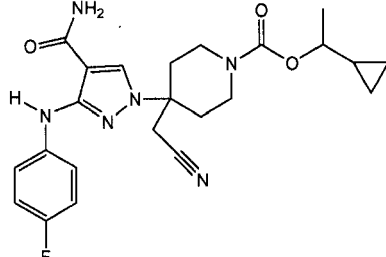
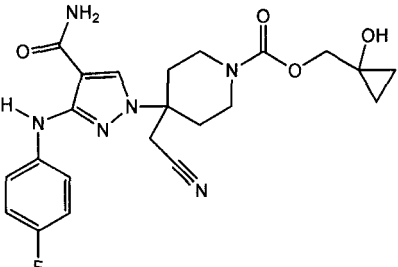
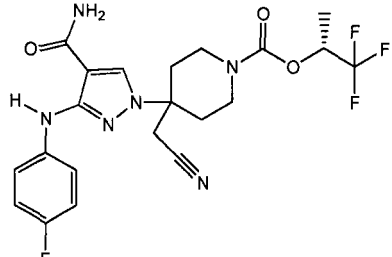
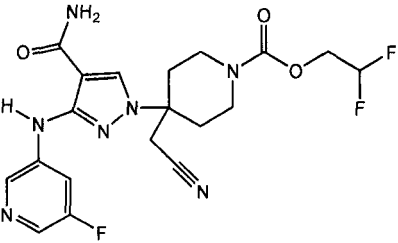
EMBR (ESI) calc. para $C_{19}H_{19}F_4N_7O_3$ $[M+H]^+$: 470, Encontrado: 470.

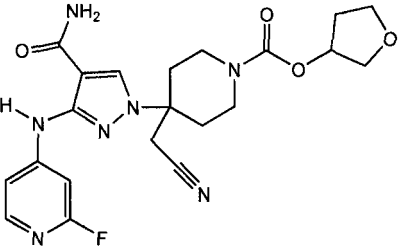
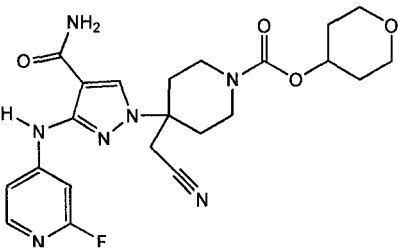
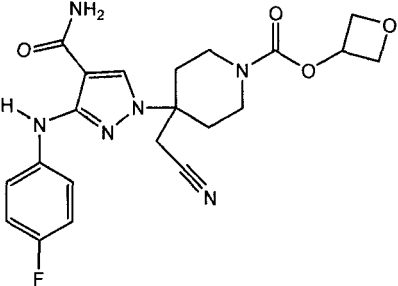
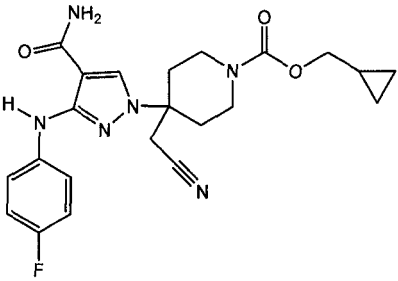
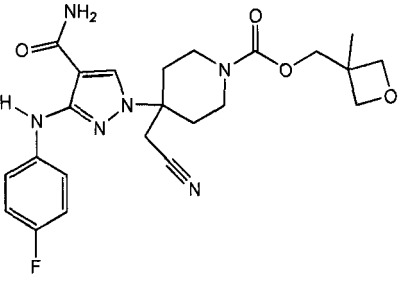
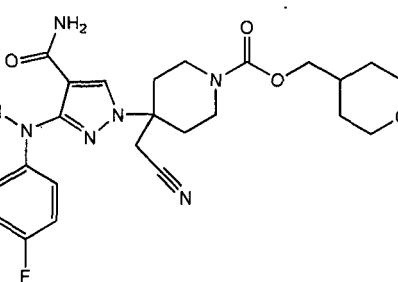
Los siguientes mostrados en la **TABLA 26** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 28** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 30-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica usando, pero sin limitación, los **compuestos intermedios n.º 38-1,38-2, 38-3, 38-4, 38-5, 38-7 y 38-8**.

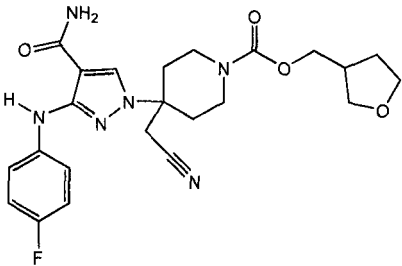
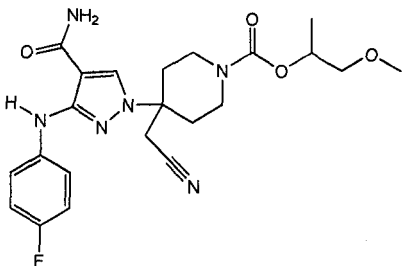
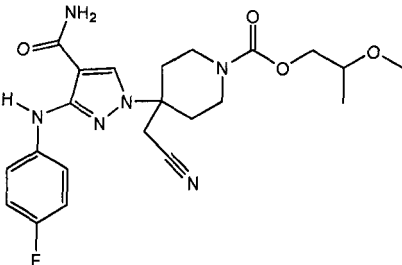
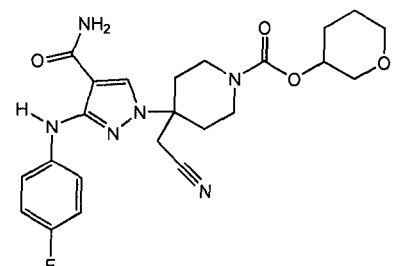
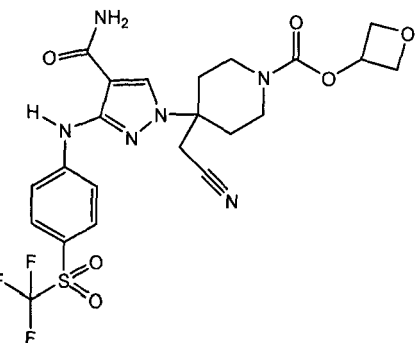
TABLA 26:

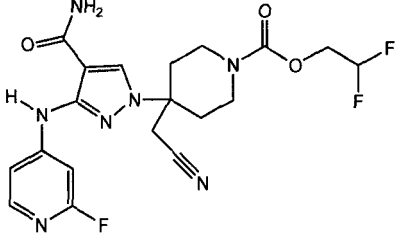
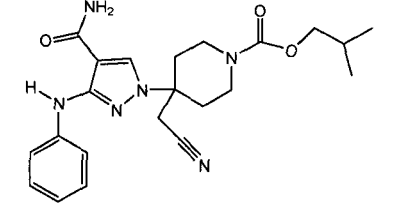
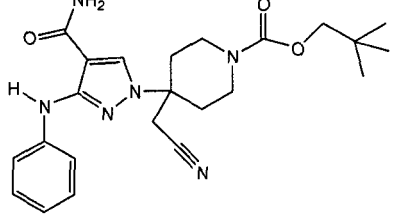
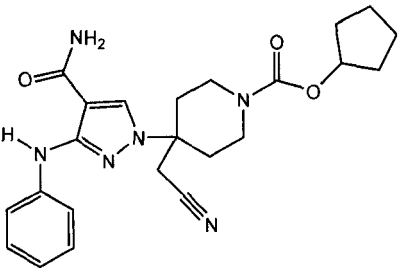
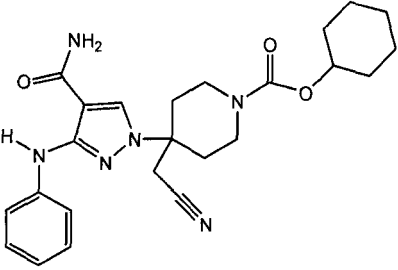
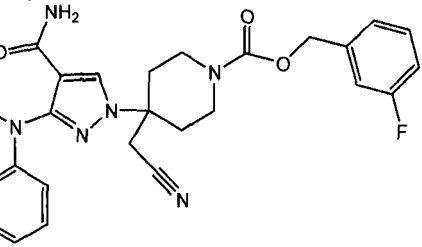
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta $[M+H]^+$
30-2		4-(4-carbamoyl-3-(4-fluorofenilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo	Calc. 469, Encontrado 469
30-3		4-(4-carbamoyl-3-(4-fluorofenilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo	Calc. 483, Encontrado 483

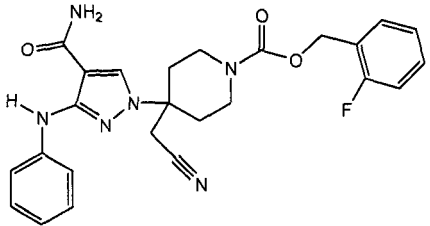
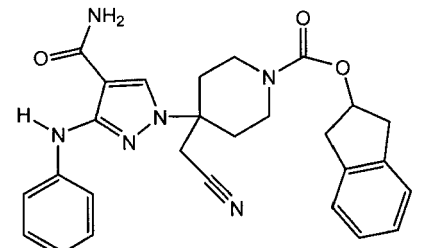
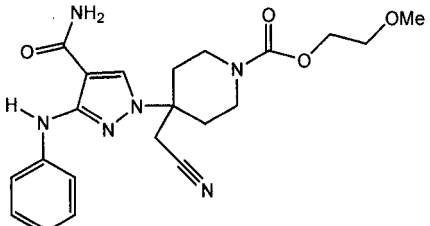
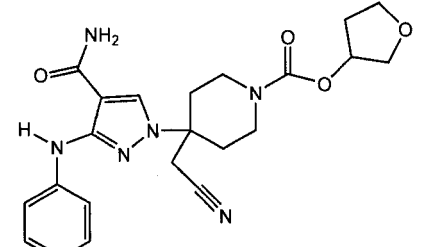
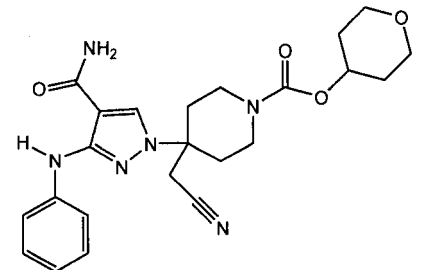
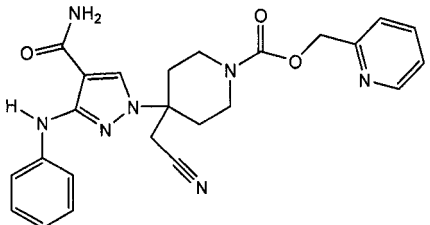
30-4		4-(4-carbamoyl-3-(4-fluorophenylamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclobutilo	Calc. 441, Encontrado 441
30-5		4-(4-carbamoyl-3-(4-fluorophenylamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclobutilmetilo	Calc. 455, Encontrado 455
30-6		4-(4-carbamoyl-3-(4-fluorophenylamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (2,2-difluorociclopropil)metilo	Calc. 477, Encontrado 477
30-7		4-(4-carbamoyl-3-(4-fluorophenylamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo	Calc. 451, Encontrado 451
30-8		4-(4-carbamoyl-3-(4-fluorophenylamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (1-metilciclopropil)metilo	Calc. 455, Encontrado 455
30-9		4-(4-carbamoyl-3-(4-fluorophenylamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1,3-difluoropropan-2-ilo	Calc. 465, Encontrado 465

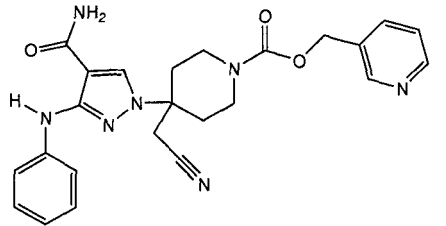
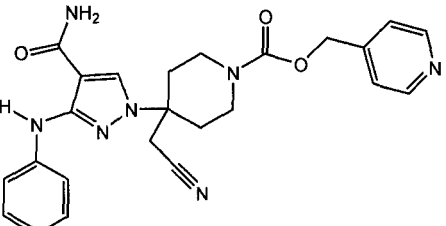
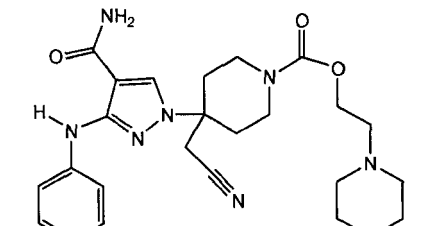
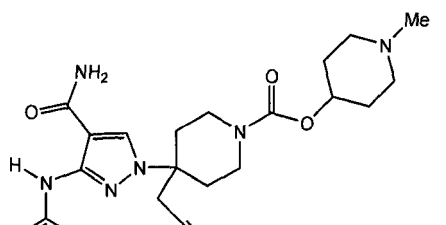
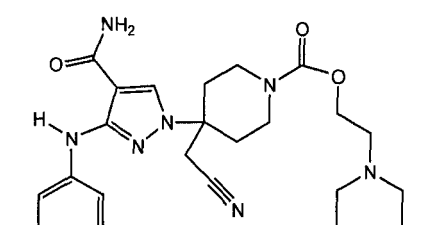
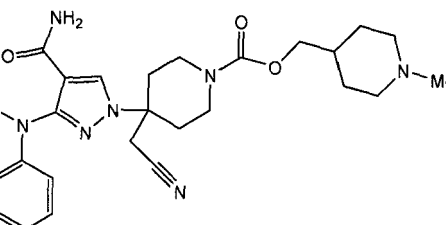
30-10		4-(4-carbamoyl-3-(4-fluorophenylamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (trimetilsilil)metilo	Calc. 473, Encontrado 473
30-11		4-(4-carbamoyl-3-(4-fluorophenylamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoro-3-hidroxiopropilo	Calc. 481, Encontrado 481
30-12		4-(4-carbamoyl-3-(4-fluorophenylamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1-ciclopropiletilo	Calc. 455, Encontrado 455
30-13		4-(4-carbamoyl-3-(4-fluorophenylamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (1-hidroxiciclopropil)metilo	Calc. 457, Encontrado 457
30-14		4-(4-carbamoyl-3-(4-fluorophenylamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de -1,1,1 -trifluoropropan-2-ilo	Calc. 483, Encontrado 483
30-15		4-(4-carbamoyl-3-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo	Calc. 452, Encontrado 452

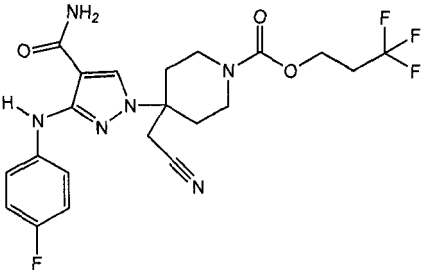
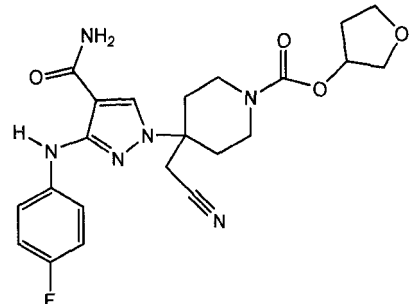
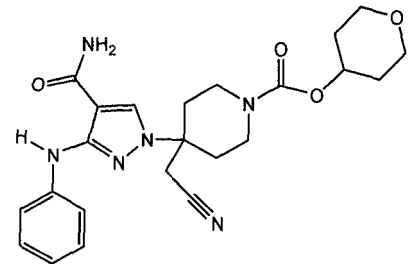
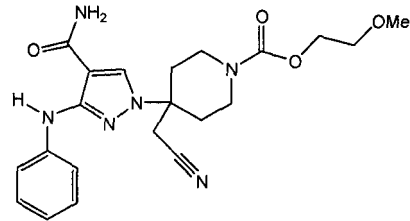
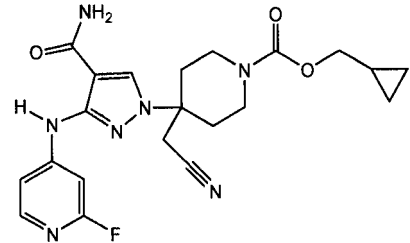
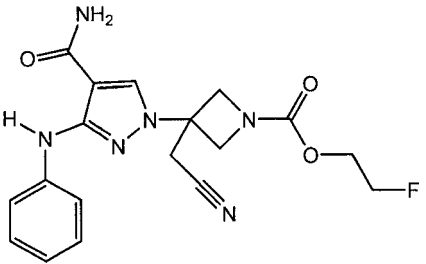
30-16		4-(4-carbamoyl-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo	Calc. 458, Encontrado 458
30-17		4-(4-carbamoyl-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo	Calc. 472, Encontrado 472
30-18		4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de oxetan-3-ilo	Calc. 443, Encontrado 443
30-19		4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclopropilmetilo	Calc. 441, Encontrado 441
30-20		4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (3-metiloxetan-3-il)metilo	Calc. 471, Encontrado 471
30-21		4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo	Calc. 485, Encontrado 485

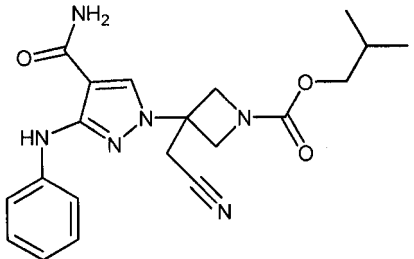
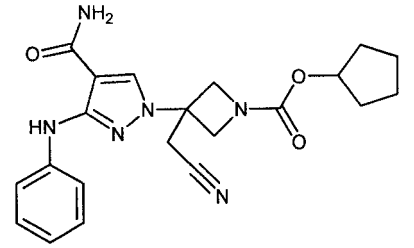
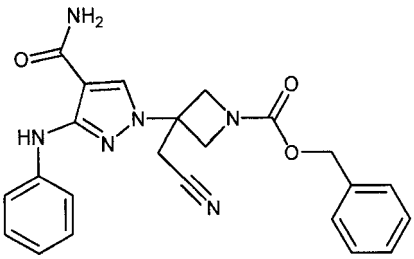
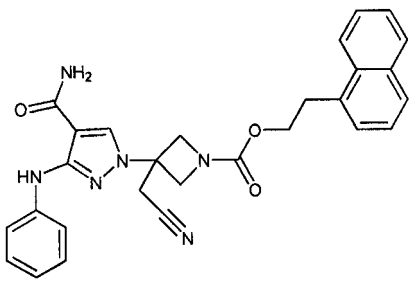
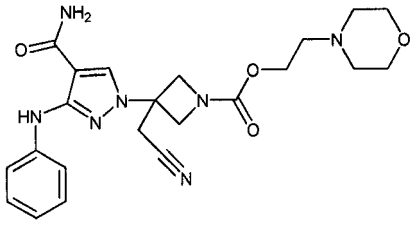
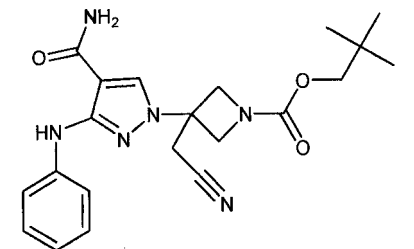
30-22		4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorophenyl)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil) piperidin-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilmetilo	Calc. 471, Encontrado 471
30-23		4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorophenyl)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1-metoxipropan-2-ilo	Calc. 459, Encontrado 459
30-24		4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorophenyl)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-metoxipropilo	Calc. 459, Encontrado 459
30-25		4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorophenyl)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-3-ilo	Calc. 471, Encontrado 471
30-26		4-(4-carbamoyl-3-(4-(trifluorometilsulfonyl)fenilo amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de oxetán-3-ilo	Calc. 557, Encontrado 557

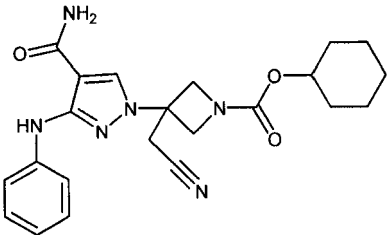
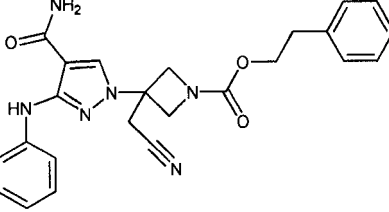
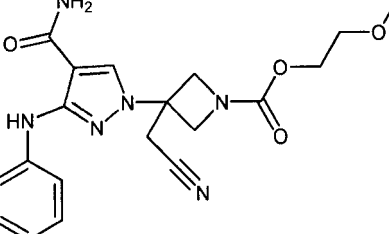
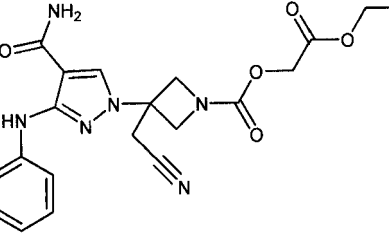
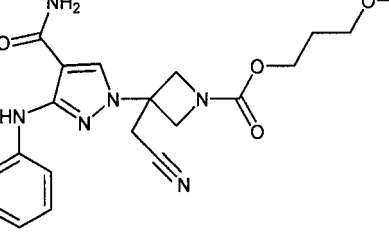
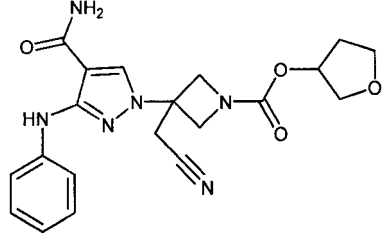
30-27		4-(4-carbamoyl-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo	Calc. 452, Encontrado 452
30-28		4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropilo	Calc. 425, Encontrado 425
30-29		4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo	Calc. 439, Encontrado 439
30-30		4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclopentilo	Calc. 437, Encontrado 437
30-31		4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclohexilo	Calc. 451, Encontrado 451
30-32		4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato 3-fluorobencilo	Calc. 477, Encontrado 477

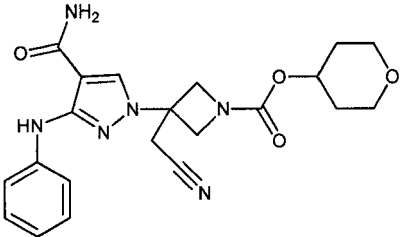
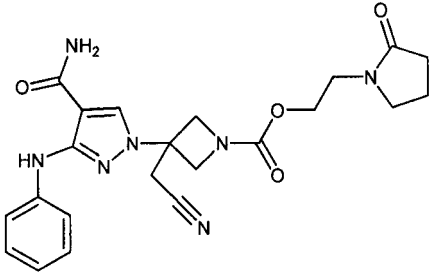
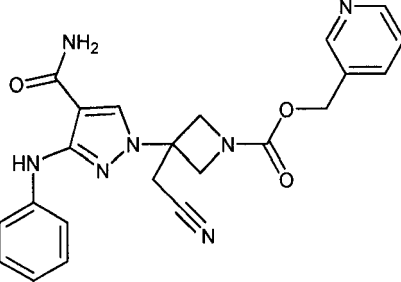
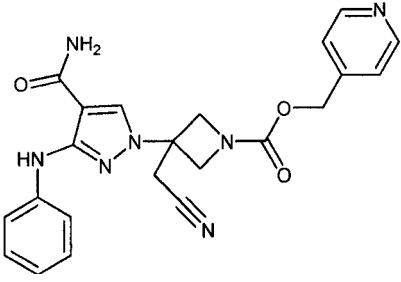
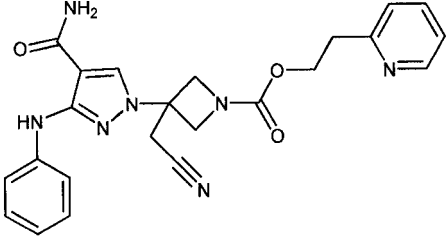
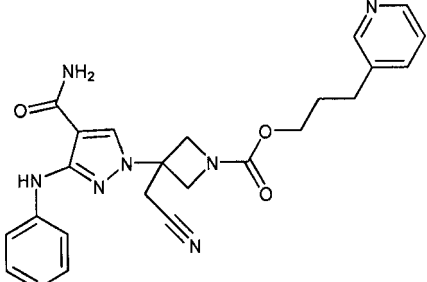
30-33		4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato 2-fluorobencilo	Calc. 477, Encontrado 477
30-34		4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-ilo	Calc. 485, Encontrado 485
30-35		4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo	Calc. 427, Encontrado 427
30-36		4-carbamoyl-1-[4-(cianometil)-1-[(3R y 3S)-tetrahidrofurano-3-ilo]carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-2-io	Calc. 439, Encontrado 439
30-37		4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	Calc. 453, Encontrado 453
30-38		4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de piridin-3-ilmetilo	Calc. 460, Encontrado 460

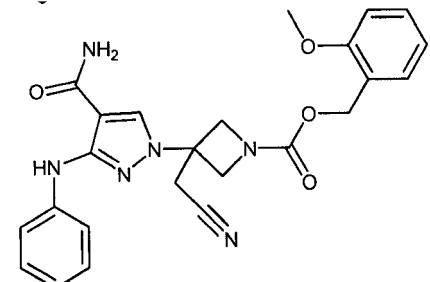
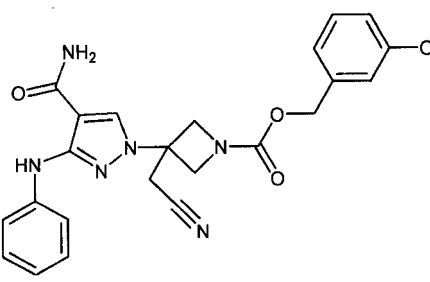
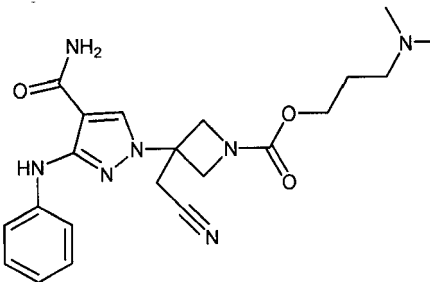
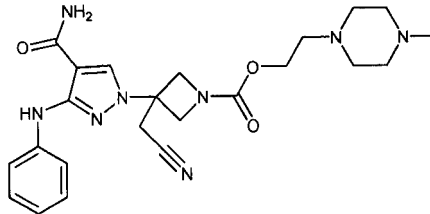
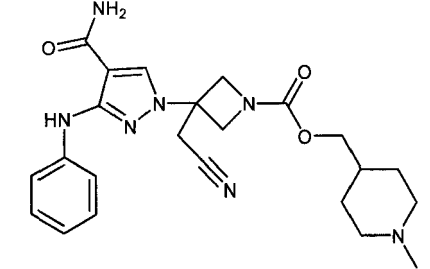
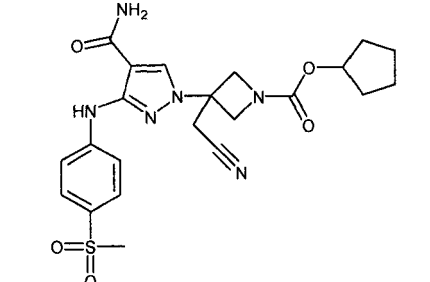
30-39		4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de piridin-3-ilmetilo	Calc. 460, Encontrado 460
30-40		4-[4-carbamoyl-4-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de piridin-3-ilmetilo	Calc. 460, Encontrado 460
30-41		4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-morfolin-4-iletilo	Calc. 482, Encontrado 482
30-42		4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilpiperidin-4-ilo	Calc. 466, Encontrado 466
30-43		4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo	Calc. 495, Encontrado 495
30-44		4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (-)-1-metilpiperidin-4-ilmetilo	Calc. 480, Encontrado 480

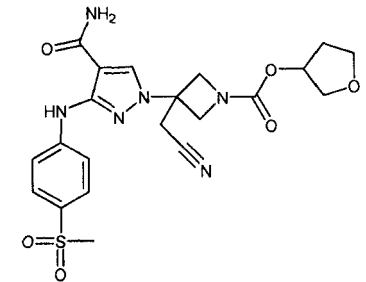
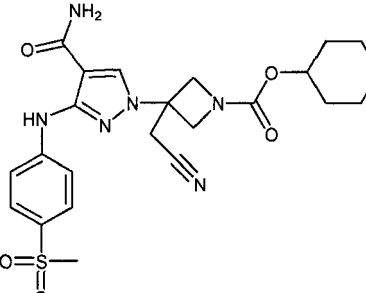
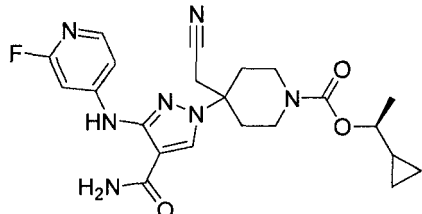
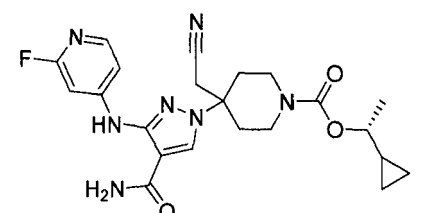
30-45		4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 3,3,3-trifluoropropilo	Calc. 483, Encontrado 483
30-46		4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo	Calculado: 457, encontrado 457
30-47		4-(4-carbamoyl-4-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-3-ilo	Calc. 471, Encontrado 471
30-48		4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo	Calc. 445, Encontrado 445
30-49		4-(4-carbamoyl-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclopropilmetilo	Calc. 442, Encontrado 442
30-50		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato de 2-fluoroetilo	Calc. 387, Encontrado 387

30-51		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2-metilpropilo	Calc. 397, Encontrado 397
30-52		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de ciclopentilo	Calc. 409, Encontrado 409
30-53		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de bencilo	Calc. 431, Encontrado 431
30-54		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2-naftalen-1-iletilo	Calc. 495, Encontrado 495
30-55		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2-morfolin-4-iletilo	Calc. 454, Encontrado 454
30-56		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo	Calc. 411, Encontrado 411

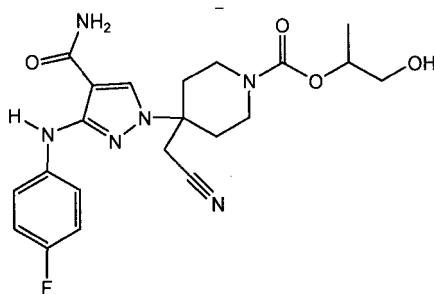
30-57		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de ciclohexilo	Calc. 423, Encontrado 423
30-58		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de 2-feniletilo	Calc. 445, Encontrado 445
30-59		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de 2-metoxietilo	Calc. 399, Encontrado 399
30-60		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato 2-etoxi-2-oxoetilo	Calc. 427, Encontrado 427
30-61		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de 3-metoxipropilo	Calc. 413, Encontrado 413
30-62		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo	Calc. 411, Encontrado 411

30-63		3-[4-carbamoyl-3-(phenylamino)-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	Calc. 425, Encontrado 425
30-64		3-[4-carbamoyl-3-(phenylamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-yl]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2-(2-oxopirrolidin-1-yl)etilo	Calc. 452, Encontrado 452
30-65		3-[4-carbamoyl-3-(phenylamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-yl]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de piridin-3-ilmetilo	Calc. 432, Encontrado 432
30-66		3-[4-carbamoyl-4-(phenylamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-yl]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de piridin-3-ilmetilo	Calc. 432, Encontrado 432
30-67		3-[4-carbamoyl-3-(phenylamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-yl]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2-piridin-2-iletilo	Calc. 446, Encontrado 446
30-68		3-[4-carbamoyl-3-(phenylamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-yl]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 3-piridin-3-ilpropilo	Calc. 460, Encontrado 460

30-69		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2-metoxibencilo	Calc. 461, Encontrado 461
30-70		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 3-metoxibencilo	Calc. 461, Encontrado 461
30-71		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 3-(dimetilamino)propilo	Calc. 426, Encontrado 426
30-72		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo	Calc. 467, Encontrado 467
30-73		3-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo	Calc. 452, Encontrado 452
30-74		3-(4-carbamoyl-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de ciclopentilo	Calc. 487, Encontrado 973 (2M+H)

30-75		3-(4-carbamoyl-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo	Calc. 489, Encontrado 489
30-76		3-(4-carbamoyl-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	Calc. 503, Encontrado 503
30-77		4-{4-carbamoyl-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidín-1-carboxilato de (1 <i>S</i>)-1-ciclopropiletilo	Calc. 456, encontrado 456
30-78		4-{4-carbamoyl-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidín-1-carboxilato de (1 <i>R</i>)-1-ciclopropiletilo	Calc. 456, encontrado 456

Ejemplo n.º 31



5

4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidín-1-carboxilato de 2-hidroxi-1-metiletilo

10

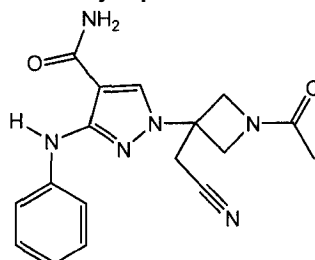
A una solución de 1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]propan-2-il-4-(4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidín-1-carboxilato (**Ejemplo 30-51**) (86 mg, 0,15 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió una solución de TBAF·3H₂O (316 mg, 1,00 mmol) en THF (1,0 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH 0-20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 31**.

RMN ¹H (600 MHz, acetona-d₆): δ 9,16 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,67-7,55 (m, 2H), 7,16 (s a, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,48 (s a, 1H), 4,86-4,69 (m, 1H), 4,02-3,80 (m, 3H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,70-2,50 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 3H).

EMBR (ESI) calc. para C₂₁H₂₅FN₆O₄ [M+H]⁺: 445, Encontrado: 445.

5

Esquema 28
Ejemplo n.º 32

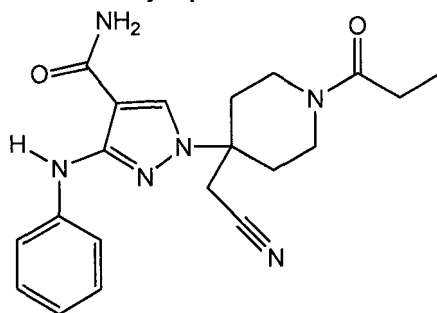


1-[1-acetil-3-(cianometil)azetidín-3-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

A una suspensión de 3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidínium trifluoroacetato (**compuesto intermedio n.º 38-2**) (50 mg, 0,17 mmol) en DCM (2 ml) se añadió piridina (0,050 ml, 0,62 mmol), seguido de anhídrido acético (0,030 ml, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos antes de retirar el disolvente al vacío. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 50-100 % de EtOAc/hexanos, seguido de 10 % de MeOH/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 32**.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33-7,19 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,8 (s a, 2H), 4,55 (dd, J = 26,1, 10,1 Hz, 2H), 4,34 (dd, J = 26,1, 10,1 Hz, 2H), 3,33-3,18 (m, 2H), 1,90 (s, 3H). EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₁₈N₆O₂ [M+H]⁺: 339, Encontrado: 339.

Esquema 28
Ejemplo n.º 33-1



20

1-[4-(cianometil)-1-propanoilpiperidín-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

A una suspensión de trifluoroacetato de 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidínium (**compuesto intermedio n.º 38-1**) (50 mg, 0,11 mmol) en THF (1 ml) se añadió DIPEA (0,060 ml, 0,34 mmol), seguido de cloruro de propanoil (0,020 ml, 0,18 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 18 horas antes de concentrar la mezcla de reacción al vacío para proporcionar un aceite de color naranja. El residuo se disolvió en DMSO (2 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa accionada por masas (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron, se diluyeron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extraeron con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 33-1**, en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 9,04 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,54 (s a, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,14 (s a, 1H), 6,80 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 3H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 4H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

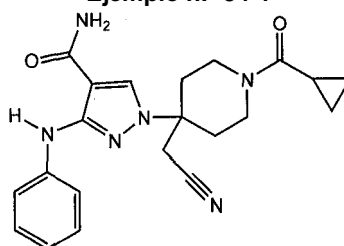
EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₂₄N₆O₂ [M+H]⁺: 381, Encontrado: 381.

35

Los siguientes mostrados en la **TABLA 27** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 28** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 33-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 27:

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
33-2		1-[(2E)-but-2-en-1-yl]-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 393, Encontrado 393

Esquema 28
Ejemplo n.º 34-1**1-[4-(cianometil)-1-(ciclopropilcarbonyl)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida**

5

El trifluoroacetato de 4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidinio (**compuesto intermedio n.º 38-1**) (20 mg, 0,05 mmol) se diluyó con DMF (0,5 ml) y se trató con ácido ciclopropanocarboxílico (5 mg, 0,06 mmol), DIPEA (0,020 ml, 0,12 mmol) y 1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinane-2,4,6-trióxido (0,040 ml, 0,060 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se dejó en agitación durante 16 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMSO (1,0 ml) y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (usando una elución en gradiente de 5-95 % MeCN/agua, con modificador de NH₄OH al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 34-1**. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 9,09-9,00 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,09-3,90 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,47 (s, 2H), 2,35 (s, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 1H), 0,74-0,62 (m, 4H).

15

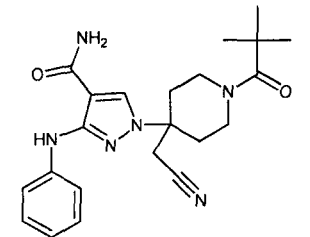
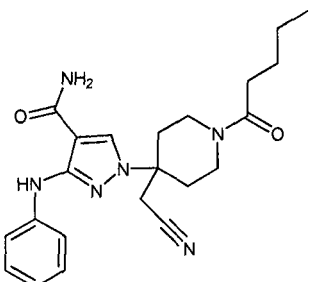
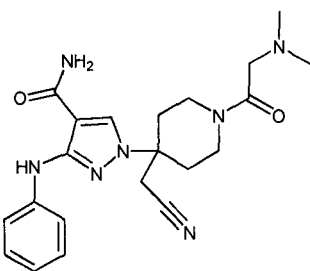
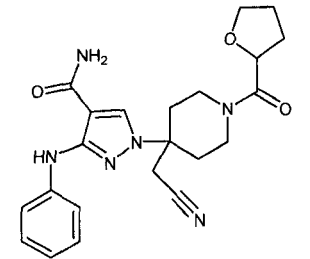
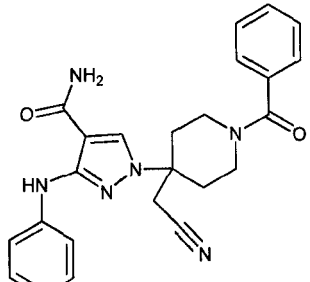
EMBR (ESI) calc. para C₂₁H₂₄N₆O₂ [M+H]⁺: 393, Encontrado: 393.

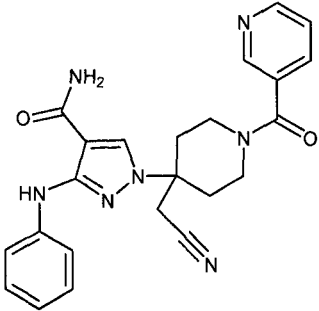
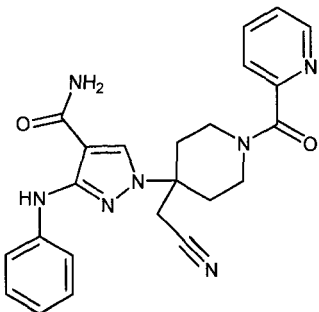
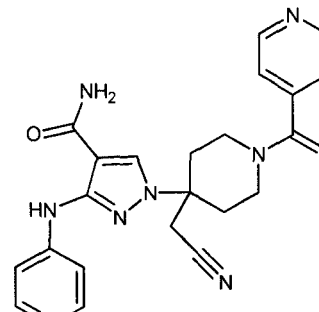
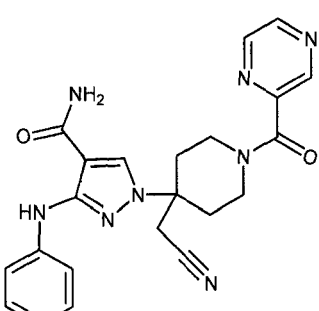
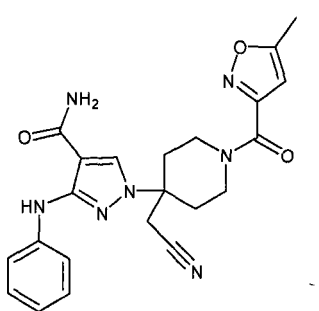
Los siguientes mostrados en la **TABLA 28** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 28** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 34-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

20

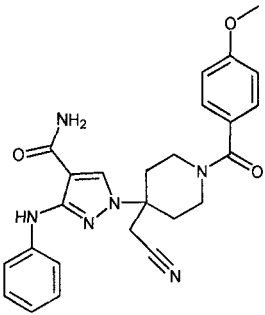
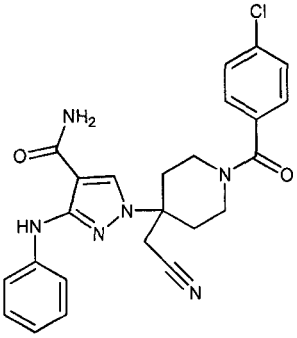
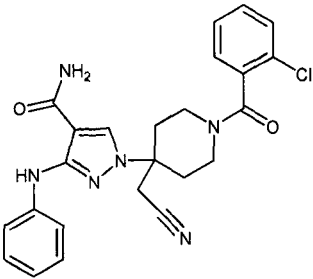
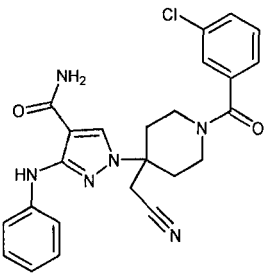
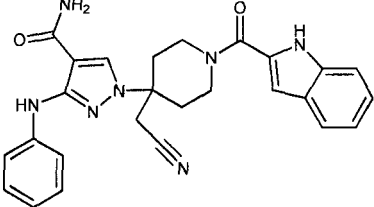
TABLA 28:

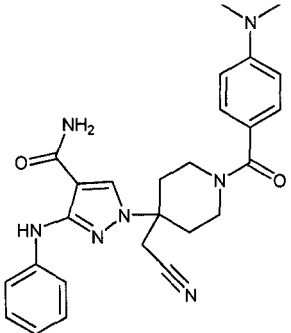
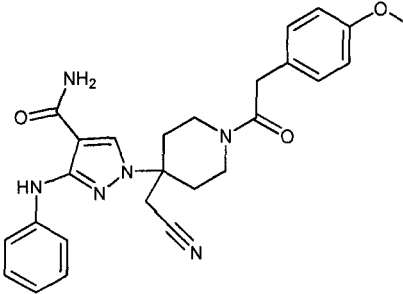
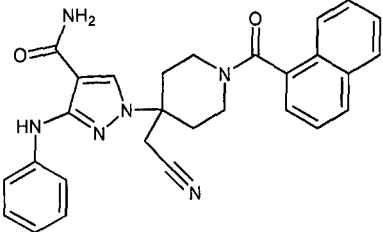
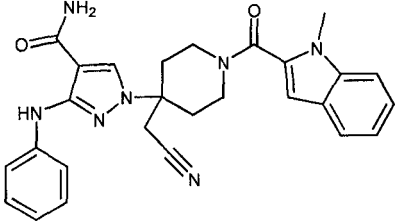
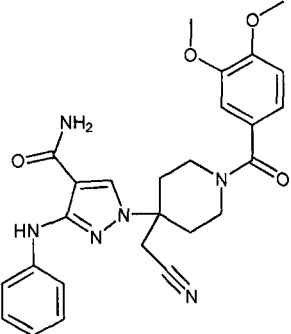
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
34-2		1-[4-(cianometil)-1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 397, Encontrado 397

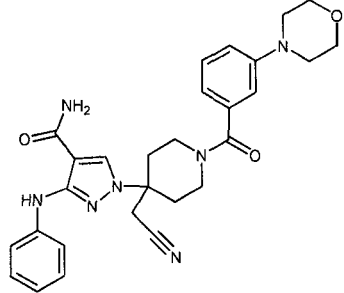
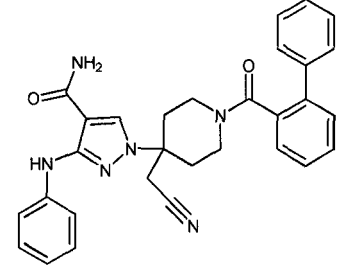
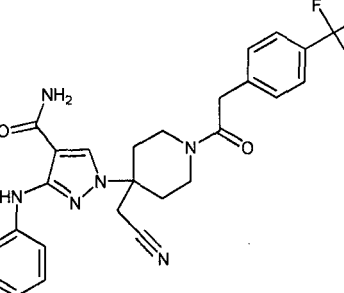
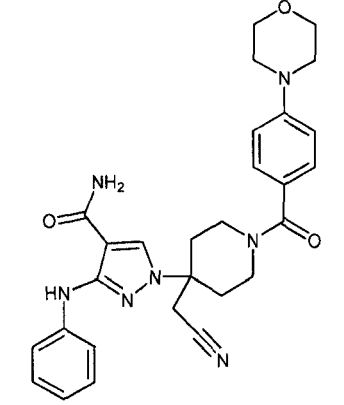
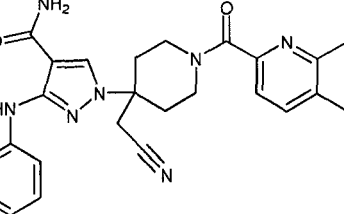
34-3		1-[4-(cianometil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 409, Encontrado 409
34-4		1-[4-(cianometil)-1-pentanoilpiperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 409, Encontrado 409
34-5		1-[4-(cianometil)-1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 410, Encontrado 410
34-6		1-[4-(cianometil)-1-(tetrahidrofurano-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 423, Encontrado 423
34-7		1-[4-(cianometil)-1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 429, Encontrado 429

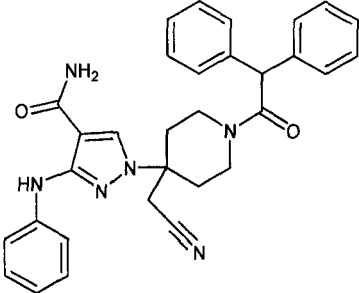
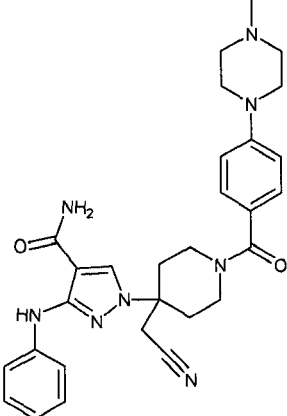
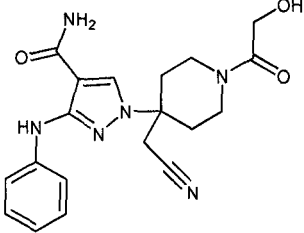
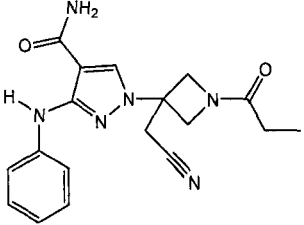
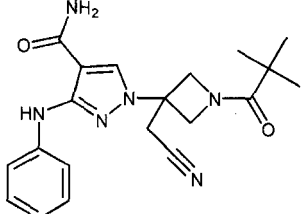
34-8		1-[4-(cianometil)-1-(piridin-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 430, Encontrado 430
34-9		1-[4-(cianometil)-1-(piridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 430, Encontrado 430
34-10		1-[4-(cianometil)-1-(piridin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 430, Encontrado 430
34-11		1-[4-(cianometil)-1-(pirazin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 431, Encontrado 431
34-12		1-[4-(cianometil)-1-[(5-metilisoxazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 434, Encontrado 434

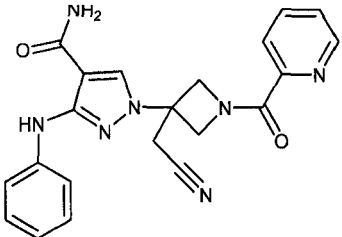
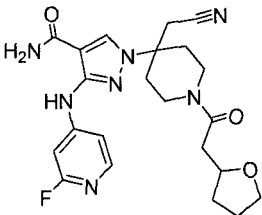
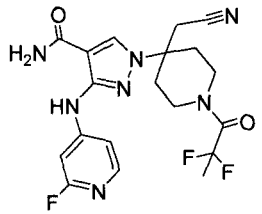
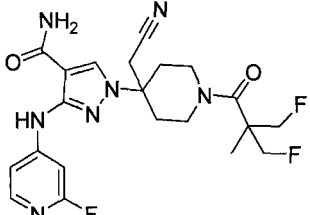
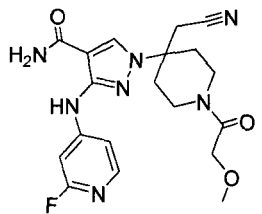
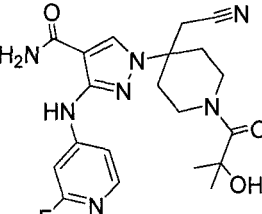
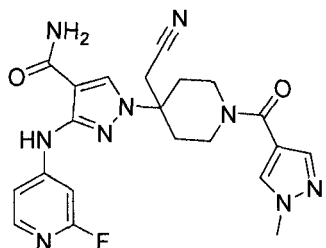
34-13		1-[4-(cianometil)-1-(ciclohexilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 435, Encontrado 435
34-14		1-[4-(cianometil)-1-(tiofen-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 435, Encontrado 435
34-15		1-[4-(cianometil)-1-[(2-oxopirrolidin-1-il)acetil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 450, Encontrado 450
34-16		1-[4-(cianometil)-1-(tiofen-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 435, Encontrado 435
34-17		1-[4-(cianometil)-1-[(2E)-3-piridin-3-ilprop-2-enil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 456, Encontrado 456

34-18		1-{4-(cianometil)-1-[(4-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 459, Encontrado 459
34-19		1-{1-[(4-clorofenil)carbonil]-4-(cianometil)piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 463, Encontrado 463
34-20		1-{1-[(2-clorofenil)carbonil]-4-(cianometil)piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 463, Encontrado 463
34-21		1-{1-[(3-clorofenil)carbonil]-4-(cianometil)piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 463, Encontrado 463
34-22		1-[4-(cianometil)-1-(1 <i>H</i> -indol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 468, Encontrado 468

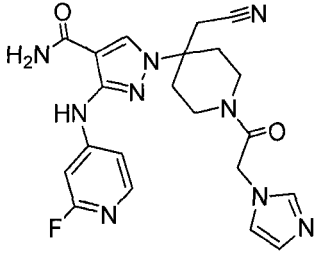
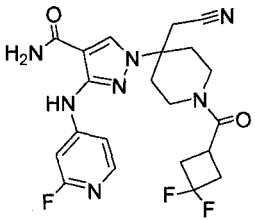
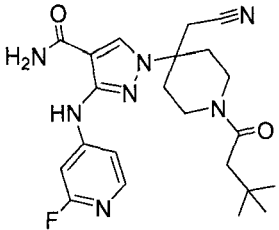
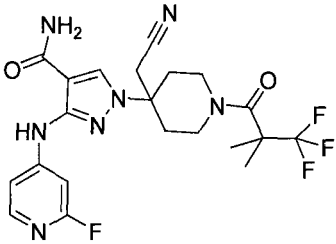
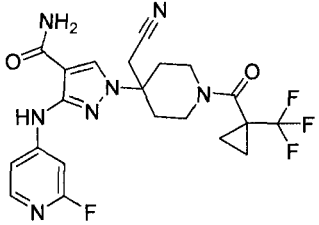
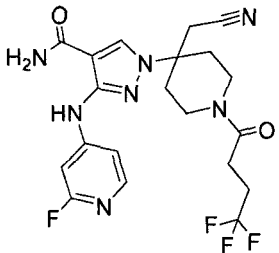
34-23		1-[4-(cianometil)-1-[[4-(dimetilamino)fenil]carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 472, Encontrado 472
34-24		1-[4-(cianometil)-1-[[4-(4-metoxifenil)acetil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 473, Encontrado 473
34-25		1-[4-(cianometil)-1-(naftaleno-1-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 479, Encontrado 479
34-26		1-[4-(cianometil)-1-[[1-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 482, Encontrado 482
34-27		1-[4-(cianometil)-1-[[3,4-dimetoxifenil]carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 489, Encontrado 489

34-28		1-[4-(cianometil)-1-[(3-morfolin-4-ilfenil)carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 514, Encontrado 514
34-29		1-[1-(bifenil-2-ilcarbonil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 505, Encontrado 505
34-30		1-[4-(cianometil)-1-[(4-(trifluorometil)fenil)acetil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 511, Encontrado 511
34-31		1-[4-(cianometil)-1-[(4-morfolin-4-ilfenil)carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 514, Encontrado 514
34-32		1-[4-(cianometil)-1-(quinolin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 480, Encontrado 480

34-33		1-[4-(cianometil)-1-(difenilacetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 519, Encontrado 519
34-34		1-[4-(cianometil)-1-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]carbonil}piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 527, Encontrado 527
34-35		1-[4-(cianometil)-1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 383, Encontrado 383
34-36		1-[3-(cianometil)-1-propanoilazetidin-3-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 353, Encontrado 353
34-37		1-[3-(cianometil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)azetidin-3-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 381, Encontrado 381

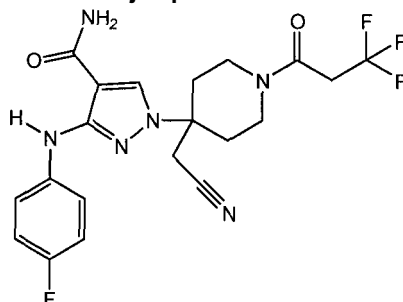
34-38		1-[3-(cianometil)-1-(piridin-2-ilcarbonil)azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 402, Encontrado 402
34-39		1-[4-(cianometil)-1-(tetrahidrofurano-2-ilacetil)piperidina-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 456, encontrado 456
34-40		1-[4-(cianometil)-1-(2,2-difluoropropanoil)piperidina-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 436, encontrado 436
34-41		1-[4-(cianometil)-1-[3-fluoro-2-(fluorometil)-2-metilpropanoil]piperidina-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 464, encontrado 464
34-42		1-[4-(cianometil)-1-(metoxiacetil)piperidina-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 416, encontrado 416
34-43		1-[4-(cianometil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidina-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 430, encontrado 430
34-44		1-[4-(cianometil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, encontrado 452

34-45		1-[4-(cianometil)-1-(ciclopropilacetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 426, encontrado 426
34-46		1-[(14-(cianometil)-1-[(2R)-2-hidroxi-3-metilbutanoil]piperidin-4-il)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 444, encontrado 444
34-47		1-[(14-(cianometil)-1-[(2S)-2-hidroxi-3-metilbutanoil]piperidin-4-il)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 444, encontrado 444
34-48		1-[4-(cianometil)-1-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 468, encontrado 468
34-49		1-[1-(cianoacetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 411, encontrado 411
34-50		1-[4-(cianometil)-1-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 444, encontrado 444
34-51		1-[4-(cianometil)-1-[(1-(trifluorometil)ciclobutil]carbonil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 494, encontrado 494

34-52		1-[4-(cianometil)-1-(1H-imidazol-1-ilacetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, encontrado 452
34-53		1-[4-(cianometil)-1-[(3,3-difluorociclobutil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 462, encontrado 462
34-54		1-[4-(cianometil)-1-(3,3-dimetilbutanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 442, encontrado 442
34-55		1-[4-(cianometil)-1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 482, encontrado 482
34-56		1-[4-(cianometil)-1-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calculado: 480, encontrado 480
34-57		1-[4-(cianometil)-1-(4,4,4-trifluorobutanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 468, encontrado 468

34-58		1-{4-(cianometil)-1-[(metilsulfonil)acetil]piperidin-4-il}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 464, encontrado 464
34-59		1-[4-(cianometil)-1-(2,2-difluorobutanilo)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 450, encontrado 450
34-60		1-{4-(cianometil)-1-[(1-metilciclobutil)carbonil]piperidin-4-il}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 440, encontrado 440
34-61		1-[4-(cianometil)-1-(3,3-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropanilo)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 466, encontrado 466
34-62		1-{4-(cianometil)-1-[(3R)-3-hidroxi-2-butanoil]piperidin-4-il}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 430, encontrado 430

Esquema 28
Ejemplo n.º 35-1



1-(4-(cianometil)-1-(3,3,3-trifluoropropanilo)piperidin-4-il)-3-(4-fluorofenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

- 5 Se combinaron ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (0,009 ml, 0,1 mmol) y HATU (40 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,15 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Una solución de trifluoroacetato de 4-{4-carbamoil-

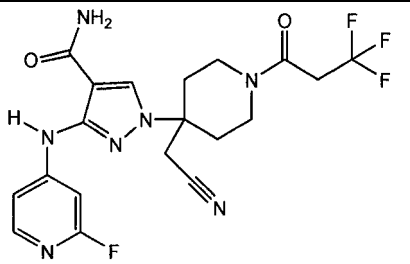
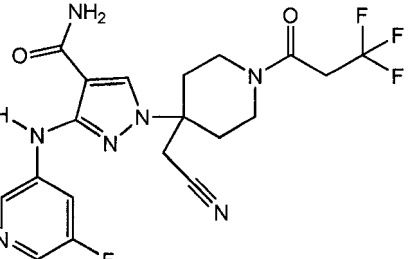
3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidinio (**compuesto intermedio n.º 3 8-5**) (30 mg, 0,066 mmol) en DMF (0,10 ml) se añadió después a la mezcla de reacción, seguido de DIPEA (0,045 ml, 0,26 mmol). La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se purificó después directamente mediante HPLC en fase inversa preparativa accionada por masas (MeCN/agua, con modificador de

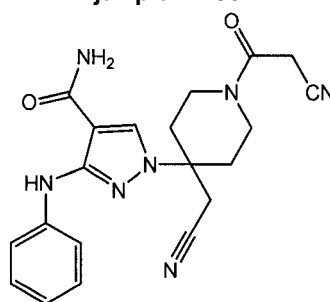
5 TFA al 0,1 % v/v) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 35-1**.
 RMN ¹H (500 MHz, EDCI₃): δ 8,7 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,4 (m, *J*=4,4 Hz, 2H), 7,0 (t, *J*= 8,8 Hz, 2H), 6,0 (s a, 2H), 4,4 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 3H), 3,0 (s, 1H), 2,9 (s, 2H), 2,72-2,64 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H).
 EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₂₀F₄N₆O₂ [M+H]⁺: 453, Encontrado: 453

10 Los siguientes mostrados en la **TABLA 29** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 28** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 35-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica usando, pero sin limitación, los **compuestos intermedios n.º 38-4 y 39** como compuesto intermedio.

15

TABLA 29:

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
35-2		1-(4-(cianometil)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-4-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 454, Encontrado 454
35-3		1-(4-(cianometil)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-4-il)-3-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 454, Encontrado 454

Esquema 28
Ejemplo n.º 36-1**1-[1-(cianoacetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**

20 A una suspensión de trifluoroacetato de 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidinio (60 mg, 0,14 mmol) en Me-THF (2,0 ml) se añadió DBU (0,065 ml, 0,43 mmol), seguido de cianoacetato de metilo (28 mg, 0,29 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 1 hora antes de añadir una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice

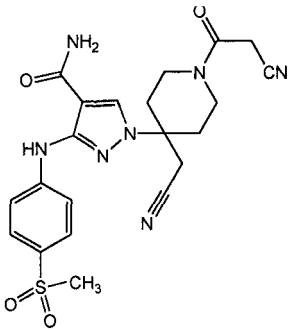
25 (usando una elución en gradiente de 50-100 %, EtOAc/hexanos seguido de elución con 10 % de MeOH/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 36-1**.
 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,04 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,50 (t, *J*= 22,0 Hz, 3H), 7,20 (dd, *J*= 26,7, 18,3 Hz, 3H), 6,80 (t, *J*= 7,3 Hz, 1H), 4,15-3,91 (m, 3H), 3,57 (d, *J*= 14,3 Hz, 1H), 3,16 (s, 2H), 3,14-3,05 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,40 (dd, *J*= 28,1, 14,6 Hz, 2H), 2,05 (ddd, *J*= 13,9, 10,2, 4,0 Hz, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H).

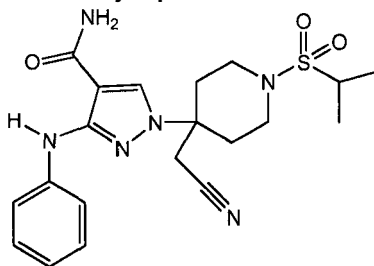
30 EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₂₁N₇O₂ [M+H]⁺: 392, Encontrado: 392.

Los siguientes mostrados en la **TABLA 30** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 28** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 36-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica usando, pero sin limitación, el **compuesto intermedio n.º 38-6** como intermedio.

5

TABLA 30:

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
36-2		1-[1-(cianoacetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[[4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 470, Encontrado 470

Esquema 28
Ejemplo n.º 37-1

1-[4-(cianoacetil)-1-(isopropilsulfonyl)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

- 10 A una suspensión de trifluoroacetato de 4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianoetil)piperidinio (**compuesto intermedio n.º 38-1**) (30 mg, 0,068 mmol) en MeCN (0,50 ml) se añadió DIPEA (0,030 ml, 0,17 mmol) y DMAP (12 mg, 0,10 mmol). A esta mezcla se añadió cloruro de isopropilsulfonylo (0,008 ml, 0,1 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora antes de diluir con DMSO (1,0 ml) y se purificó directamente mediante HPLC preparativa en fase inversa (usando una elución en gradiente de 0-100 % de MeCN/agua, con modificador de HCOOH al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 37-1**. RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆): δ 9,03 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,54 (s a, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,15 (s a, 1H), 6,80 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,98-3,10 (m, 2H), 2,38-2,49 (m, 3H), 2,02-2,08 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 6H). EMBR (ESI) calc. para C₂₀H₂₆N₆O₃S [M+H]⁺: 431, Encontrado: 431.

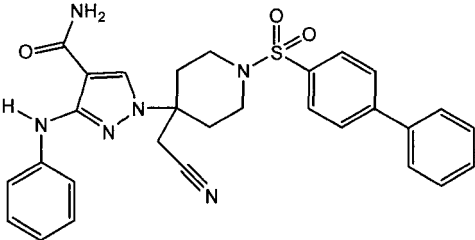
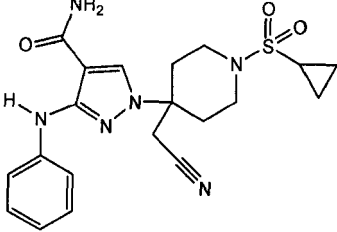
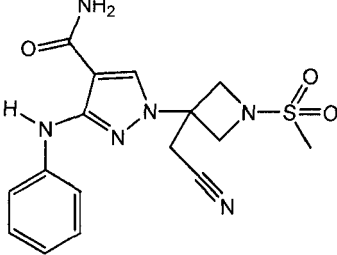
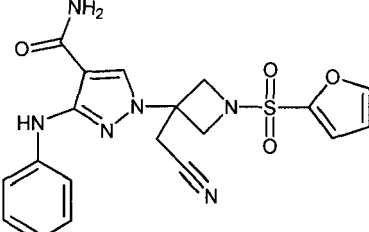
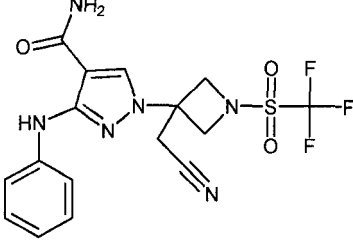
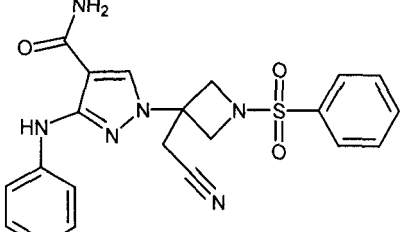
20

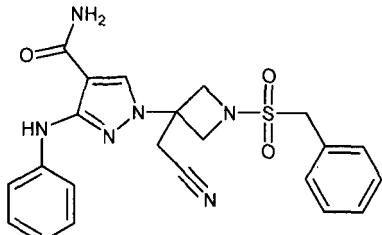
Los siguientes mostrados en la **TABLA 31** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 28** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 37-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 31:

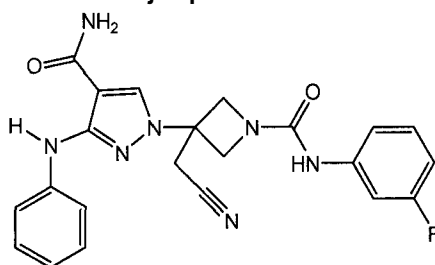
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
37-2		1-[4-(cianometil)-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 403, Encontrado 403
37-3		1-[4-(cianometil)-1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 417, Encontrado 417
37-4		1-[4-(cianometil)-1-(furan-2-ilsulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 455, Encontrado 455
37-5		1-[4-(cianometil)-1-((trifluorometil)sulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 457, Encontrado 457
37-6		1-[4-(cianometil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 465, Encontrado 465
37-7		1-[4-(cianometil)-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 469, Encontrado 469

37-8		1-[1-(benzilsulfonyl)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 479, Encontrado 479
37-9		1-[4-(cianometil)-1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 495, Encontrado 495
37-10		1-[4-(cianometil)-1-[(3-metoxifenil)sulfonyl]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 495, Encontrado 495
37-11		1-[1-[(3-clorofenil)sulfonyl]-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 499, Encontrado 499
37-12		1-[1-[(2-clorofenil)sulfonyl]-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 499, Encontrado 499
37-13	<p>(trifluorometil)fenil]sulfonyl}</p>	1-[4-(cianometil)-1-[(4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 533, Encontrado 533

37-14		1-[1-(bifenil-4-ilsulfonil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 541, Encontrado 541
37-15		1-[4-(cianometil)-1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 429, Encontrado 429
37-16		1-[3-(cianometil)-1-(metilsulfonil)azetidín-3-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 375, Encontrado 375
37-17		1-[3-(cianometil)-1-(furan-2-ilsulfonil)azetidín-3-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 427, Encontrado 427
37-18		1-[3-(cianometil)-1-((trifluorometil)sulfonil)azetidín-3-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 429, Encontrado 429
37-19		1-[3-(cianometil)-1-(fenilsulfonil)azetidín-3-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 437, Encontrado 437

37-20		1-[1-(benzilsulfonyl)-3-(cianometil)azetidino-3-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 451, Encontrado 451
-------	---	---	---------------------------

Esquema 28
Ejemplo n.º 38-1



1-[3-(cianometil)-1-[(3-fluorofenil)carbamoyl]azetidino-3-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

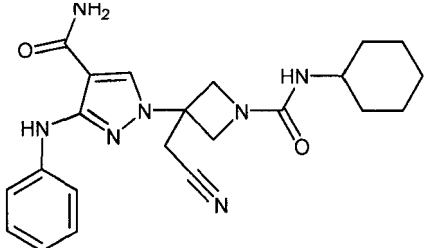
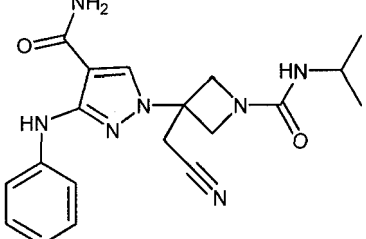
- 5 Se disolvió trifluoroacetato de 3-[4-Carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidino (**compuesto intermedio n.º 38-2**) (25 mg, 0,060 mmol) en MeCN (0,50 ml) y se trató con DIPEA (0,020 ml, 0,12 mmol) y 1-fluoro-3-isocianatobenceno (0,010 ml, 0,090 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con DMSO (1,0 ml) y se purificó directamente mediante HPLC preparativa en fase inversa (usando una elución en gradiente de 5-95 % MeCN/agua, con modificador de NH₄OH al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 38-1**.

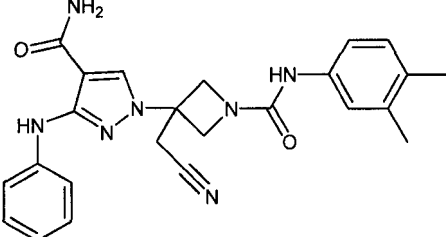
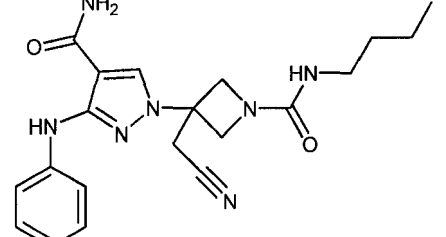
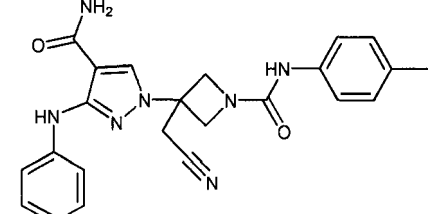
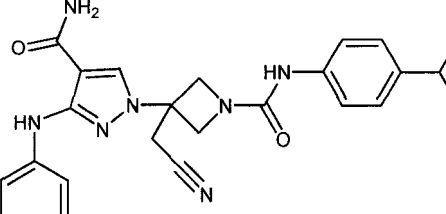
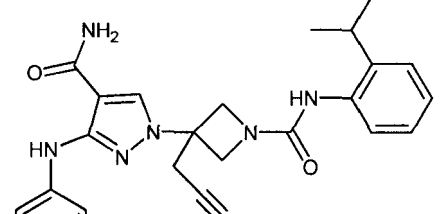
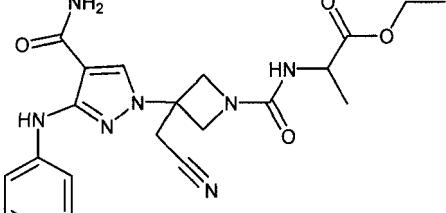
10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,25-7,18 (m, 5H), 6,81 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,36 (d, J = 9,3, 2H), 4,30 (d, J = 9,3, 2H), 3,59 (s, 2H). EMBR (ESI) calc. para C₂₂H₂₀FN₇O₂ [M+H]⁺: 434, Encontrado: 434.

15 Los siguientes mostrados en la **TABLA 32** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 28** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 38-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica usando, pero sin limitación, los **compuestos intermedios n.º 38-1, 38-2, 38-3 y 38-7** como compuestos intermedios.

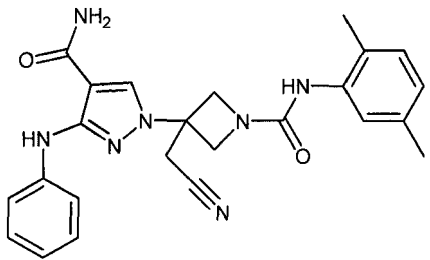
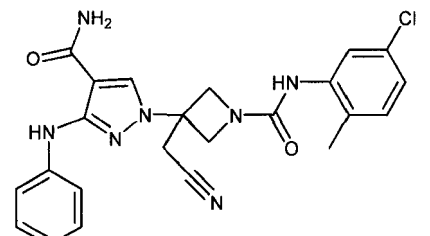
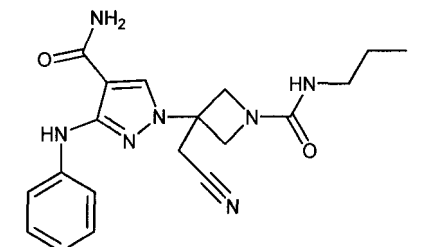
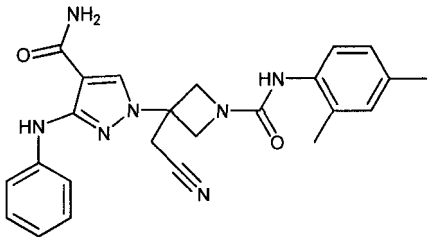
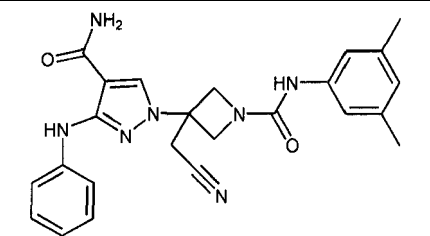
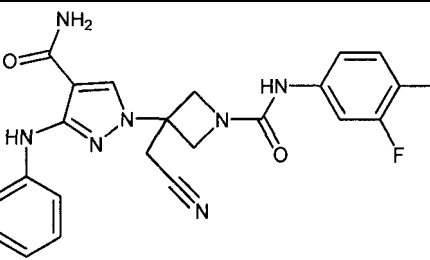
20

TABLA 32

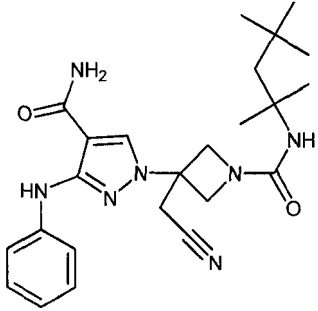
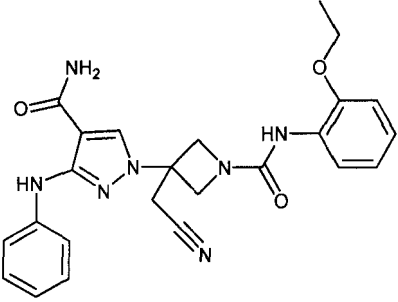
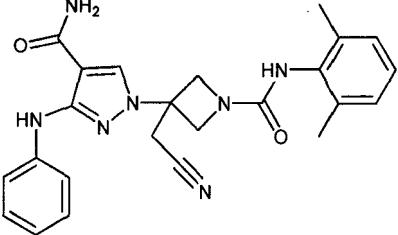
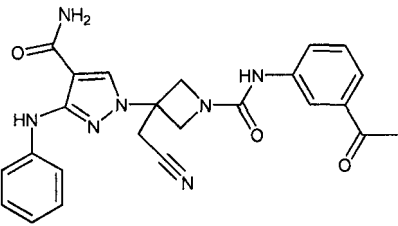
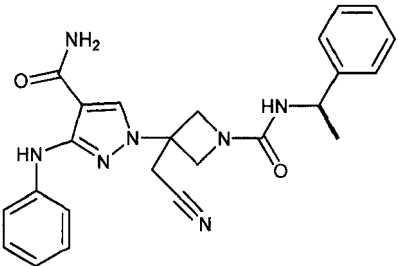
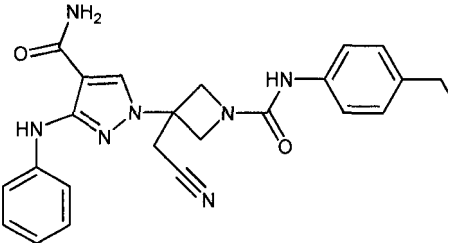
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
38-2		1-[3-(cianometil)-1-(ciclohexilcarbamoyl)azetidino-3-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 422, Encontrado 422
38-3		1-[3-(cianometil)-1-[(1-metiletil)carbamoyl]azetidino-3-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 382, Encontrado 382

38-4		1-[(3-(cianometil)-1-[(3,4-dimetilfenil)carbamoil]azeti din-3-il)-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 444, Encontrado 444
38-5		1-1-(butilcarbamoil)-3-(cianometil)azetidín-3-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 396, Encontrado 396
38-6		1-[(3-(cianometil)-1-[(4-metilfenil)carbamoil]azetidín-3-il)-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 430, Encontrado 430
38-7		1-[(3-(cianometil)-1-[[4-(1-metiletil)fenil]carbamoil]azetidín-3-il)-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 458, Encontrado 458
38-8		1-[(3-(cianometil)-1-[[2-(1-metiletil)fenil]carbamoil]azetidín-3-il)-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 458, Encontrado 458
38-9		N-((3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidín-1-il)carbonil)alanmateo de etilo	Calc. 440, Encontrado 440

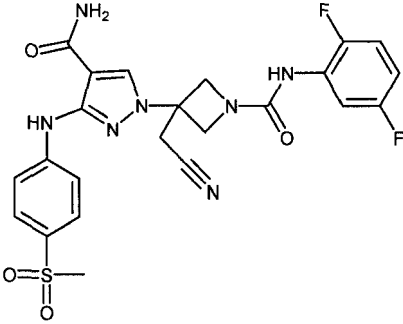
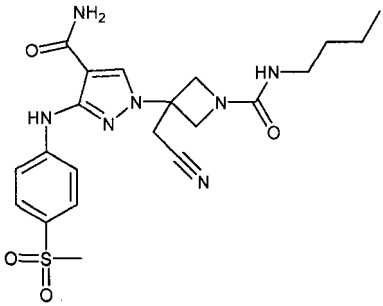
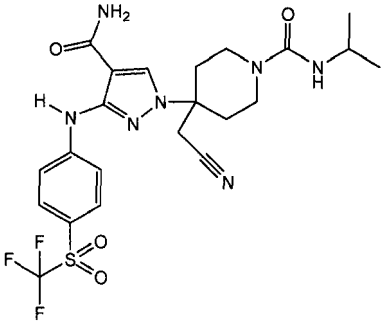
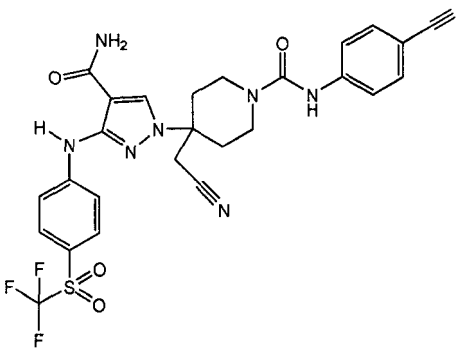
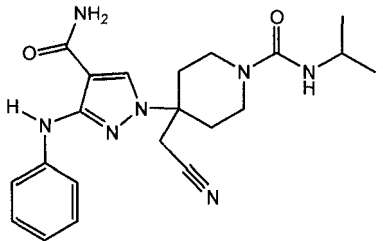
38-10		1-{3-(cianometil)-1-[(2,5-difluorofenil) carbamoil]azetid in-3-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, Encontrado 452
38-11		1-{3-(cianometil)-1-[(3-metilfenil) carbamoil]azetid in-3-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 430, Encontrado 430
38-12		1-{3-(cianometil)-1-[(2,4,6-trimetilfenil) carbamoil]azetid in-3-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 458, Encontrado 458
38-13		1-{1-[(3-cloro-4-metilfenil) carbamoil]-3-(cianometil)azetid in-3-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 464, Encontrado 464
38-14		1-{1-[(4-cloro-2-metilfenil) carbamoil]-3-(cianometil)azetid in-3-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 464, Encontrado 464
38-15		1-{3-(cianometil)-1-[(4-cianofenil) carbamoil]azetid in-3-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 441, Encontrado 441

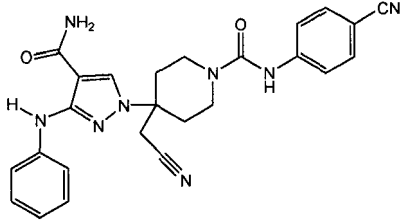
38-16		1-{3-(cianometil)-1-[(2,5-dimetilfenil)carbamoil]azeti din-3-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 444, Encontrado 444
38-17		1-{1-[(5-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetid in-3-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 464, Encontrado 464
38-18		1-[3-(cianometil)-1-(propilcarbamoil)azetid in-3-il]-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 382, Encontrado 382
38-19		1-{3-(cianometil)-1-[(2,4-dimetilfenil)carbamoil]azeti din-3-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 444, Encontrado 444
38-20		1-{3-(cianometil)-1-[(3,5-dimetilfenil)carbamoil]azeti din-3-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 444, Encontrado 444
38-21		1-{3-(cianometil)-1-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]azetid in-3-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, Encontrado 452

38-22		1-{1-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetid in-3-il}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 464, Encontrado 464
38-23		1-{3-(cianometil)-1-[(2-etil-6-metilfenil)carbamoil]azetid in-3-il}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 458, Encontrado 458
38-24		1-{1-[(2-cloro-6-metilfenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetid in-3-il}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 464, Encontrado 464
38-25		1-{3-(cianometil)-1-[(2-metoxi-5-metilfenil)carbamoil]azetid in-3-il}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 460, Encontrado 460
38-26		1-{3-(cianometil)-1-[(4-etoxifenil)carbamoil]azetid in-3-il}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 460, Encontrado 460
38-27		1-{3-(cianometil)-1-[(2-metilfenil)carbamoil]azetid in-3-il}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 430, Encontrado 430
38-28		1-{3-(cianometil)-1-[(2,4-difluorofenil)carbamoil]azetid in-3-il}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, Encontrado 452

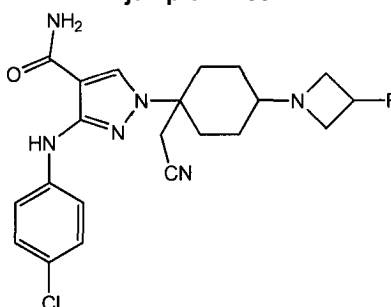
38-29		1-{3-(cianometil)-1-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)carbamoil]azetidina-3-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, Encontrado 452
38-30		1-{3-(cianometil)-1-[(2-etoxifenil)carbamoil]azetidina-3-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 460, Encontrado 460
38-31		1-{3-(cianometil)-1-[(2,6-dimetilfenil)carbamoil]azetidina-3-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 444, Encontrado 444
38-32		1-{1-[(3-acetilfenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetidina-3-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 458, Encontrado 458
38-33		1-{3-(cianometil)-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]carbamoil}azetidina-3-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 444, Encontrado 444
38-34		1-{3-(cianometil)-1-[(4-etilfenil)carbamoil]azetidina-3-il}-3-(fenilamino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 444, Encontrado 444

38-35		1-{3-(cianometil)-1-[(3-etilfenil)carbamoil]azetidina-3-il}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 444, Encontrado 444
38-36		1-{3-(cianometil)-1-[(4-metoxi-2-metilfenil)carbamoil]azetidina-3-il}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 460, Encontrado 460
38-37		1-{3-(cianometil)-1-[(3-fluoro-4-metilfenil)carbamoil]azetidina-3-il}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 448, Encontrado 448
38-38		1-{3-(cianometil)-1-[(5-fluoro-2-metilfenil)carbamoil]azetidina-3-il}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 448, Encontrado 448
38-39		1-{3-(cianometil)-1-[(2-etilfenil)carbamoil]azetidina-3-il}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 444, Encontrado 444
38-40		1-{1-[(3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetidina-3-il}-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 468, Encontrado 468
38-41		1-{3-(cianometil)-1-[(4-metilfenil)carbamoil]azetidina-3-il}-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 508, Encontrado 508

<p>38-42</p>		<p>1-{3-(cianometil)-1-[(2,5-difluorofenil)carbamoil]azetid in-3-il}-3-[[4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 530, Encontrado 530</p>
<p>38-43</p>		<p>1-[1-(butilcarbamoil)-3-(cianometil)azetid in-3-il]-3-[[4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>Calc. 474, Encontrado 474</p>
<p>38-44</p>		<p>4-(4-carbamoil-3-(4-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-N-isopropilpiperidin-1-carboxamida</p>	<p>Calc. 542, Encontrado 542</p>
<p>38-45</p>		<p>4-(4-carbamoil-3-(4-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-N-(4-cianofenil)piperidin-1-carboxamida</p>	<p>Calc. 601, Encontrado 601</p>
<p>38-46</p>		<p>4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-N-(1-metiletil)piperidin-1-carboxamida</p>	<p>Calc. 410, Encontrado 410</p>

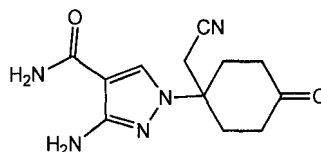
38-47		4-[4-carbamoyl-3-(phenylamino)-1H-pyrazol-1-yl]-4-(cianometil)-N-(4-cianofenil)piperidin-1-carboxamida	Calc. 469, Encontrado 469
-------	---	--	---------------------------

Esquema 34
Ejemplo n.º 39-1



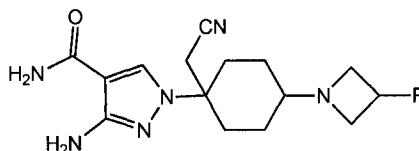
Cis o trans 3-((4-clorofenil)amino)-1-(1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidina-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida

5



Etapa A. 3-Amino-1-(1-(cianometil)-4-oxociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida

- 10 Se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 N, 36 ml, 36 mmol) a una solución de 3-amino-1-(8-(cianometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (**compuesto intermedio 35-5**) (5,5 g, 18 mmol) en THF (106 ml). El recipiente de reacción se tapó con un condensador de reflujo y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó y después se lavó con salmuera. La solución lavado se secó sobre sulfato de sodio, la solución seca se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.
- 15 EMBR (ESI) calc. para C₁₄H₂₉N₅O₃ [M+H]⁺: 262, Encontrado: 262.



20

Etapa B. Cis o trans 3-amino-1-(1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidina-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida

- 25 Se añadió cianoborohidruro de sodio (962 mg, 15,3 mmol) a una solución de 3-amino-1-(1-(cianometil)-4-oxociclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida (1,6 g, 6,1 mmol), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (1,71 g, 15,3 mmol) y trietilamina (2,13 ml, 15,3 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y metanol (30 ml) a 23 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 23 °C, después se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera y la solución lavada se secó con sulfato sódico anhidro. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de MeOH de 5 a 15 % en EtOAc) para proporcionar el
- 30 compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₅H₂₂FN₆O [M+H]⁺: 321, Encontrado: 321.

Etapa C. Cis o trans 3-((4-clorofenil)amino)-1-(1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida

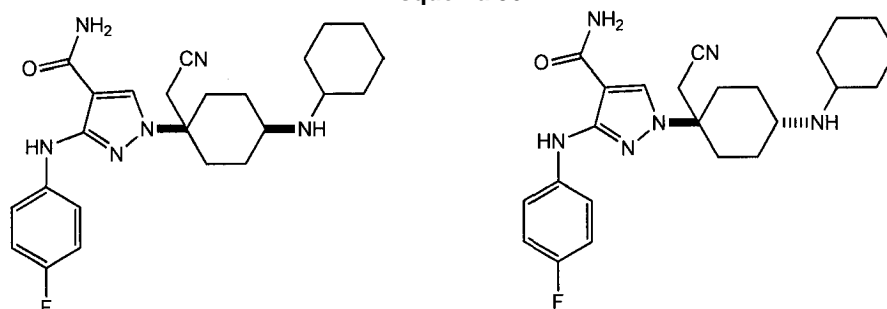
5 Se roció nitrógeno a través de una mezcla de cis o trans 3-amino-1-(1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida (50 mg, 0,16 mmol), 1-bromo-4-clorobenceno (60 mg, 0,31 mmol), acetato potásico (31 mg, 0,31 mmol) y Me₄^tBu-X-Phos (30 mg, 0,062 mmol) en isopropanol (1,0 ml) en un recipiente de reacción durante 5 minutos, y después se añadió Pd₂(dba)₃ (29 mg, 0,031 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, la solución lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 80-100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, **Ejemplo n.º 39-1**.

15 EMBR (ESI) calc. para C₂₁H₂₅ClFN₆O [M+H]⁺: 431, Encontrado: 431.

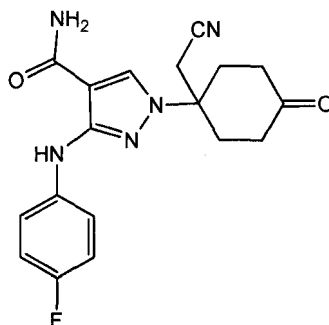
El siguiente compuesto mostrado en la **TABLA 33** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 34** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 39-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

20 **TABLA 33:**

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
39-2		1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidín-1-il)ciclohexil]-3-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 465, encontrado 465

Ejemplos n.º 40-1 y 40-2**Esquema 36**

25 **Cis o trans 1-(1-(cianometil)-4-(ciclohexilamino)ciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida**



Etapa A: 1-(1-(Cianometil)-4-oxociclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (Ejemplo 40-1A)

Una solución de 1-[8-(cianometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (**Ejemplo 6-6**) (150 mg, 0,376 mmol) en una relación de 1:3 de HCl acuoso 1N/THF (0,6 ml/1,8 ml) se calentó a 75 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar el **compuesto intermedio 36-A**. RMN ¹H (600 MHz, acetona-d₆): δ 9,18 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,20 (s a, 1H), 7,01 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,54 (s a, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,88-2,95 (m, 2H), 2,40-2,51 (m, 4H), 2,34-2,37 (m, 2H). EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₁₉FN₅O₂ [M+H]⁺: 356, Encontrado: 356.

Etapa B: Cis o trans 1-(1-(cianometil)-4-(ciclohexilamino)ciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

Se añadió ciclohexanamina (0,026 ml, 0,22 mmol) a una mezcla de 1-(1-(cianometil)-4-oxociclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (40 mg, 0,11 mmol) en MeOH (0,31 ml) y DMF (0,062 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 15 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (7 mg, 0,1 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó en agitación a 60 °C durante 24 horas. La mezcla se purificó después directamente mediante HPLC en fase inversa preparativa accionada por masas (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v) para proporcionar una mezcla diaestereomérica del compuesto del título. La 1-(1-(cianometil)-4-((2,4-difluorofenil)amino)ciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se resolvió quiralmemente a los diastereómeros constituyentes mediante SFC quiral (Chiral Technology IB-H, 2,1 x 25 cm, 30 % de MeOH/ 70 % de CO₂, 70 ml/min). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar muestras diaestereoméricamente puras de los compuestos del título:

Ejemplo n.º 40-1: Cis o trans 1-(1-(cianometil)-4-(ciclohexilamino)ciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida, primer diaestereómero a eluir de la columna.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 9,02 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,12 (s a, 1H), 7,04 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,32-3,31 (m, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,58-2,55 (m, 2H), 2,47-2,46 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 6H), 1,65-1,63 (m, 2H), 1,54-1,52 (m, 1H), 1,20-1,03 (m, 8H).

EMBR (ESI) calc. para C₂₄H₃₁FN₆O [M+H]⁺: 439, Encontrado: 439.

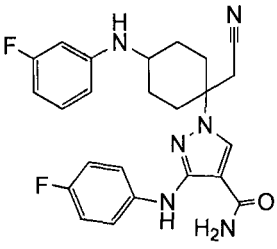
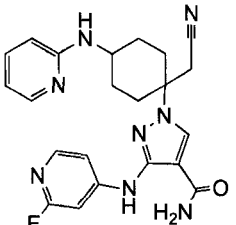
Ejemplo n.º 40-2: Cis o trans 1-(1-(cianometil)-4-(ciclohexilamino)ciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida, segundo diaestereómero en eluir de la columna.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 9,02 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,11 (s a, 1H), 7,03 (t, J = 9 Hz, 2H), 3,32-3,31 (m, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,47-2,46 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,69-1,67 (m, 2H), 1,56-1,54 (m, 3H), 1,23-1,20 (m, 3H), 1,10-1,02 (m, 3H).

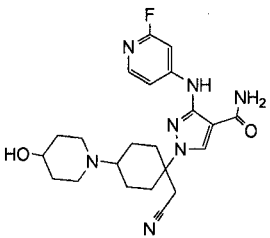
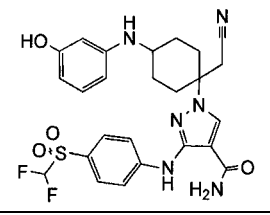
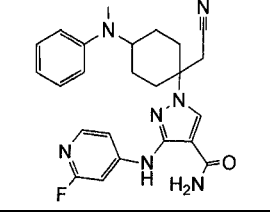
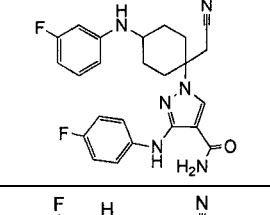
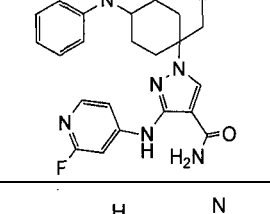
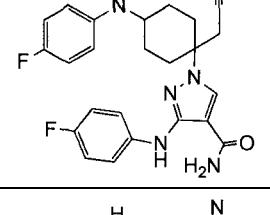
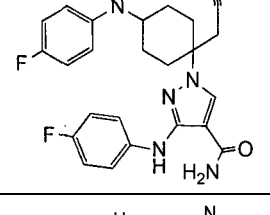
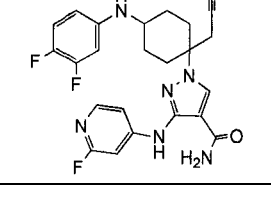
EMBR (ESI) calc. para C₂₄H₃₁FN₆O [M+H]⁺: 439, Encontrado: 439.

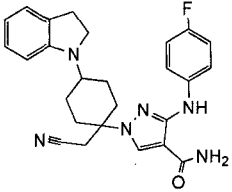
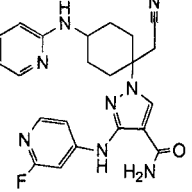
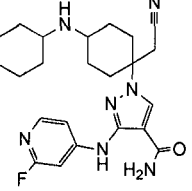
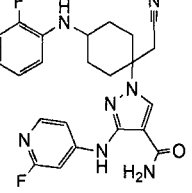
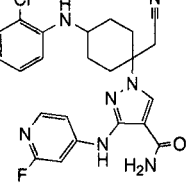
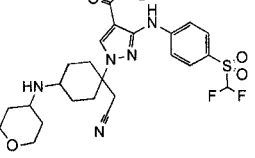
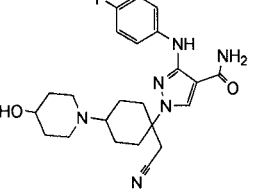
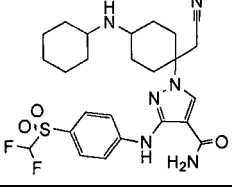
Los siguientes compuestos mostrados en la **TABLA 34** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 36** siguiendo procedimientos similares a los descritos para los **Ejemplos n.º 40-1 y 40-2**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

Tabla 34:

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
40-3		Cis o trans 1-(1-(cianometil)-4-[(3-fluorofenil)amino]ciclohexil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 451, Encontrado 451
40-4		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(piridin-2-ilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il) amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 435, Encontrado 435

40-5		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 441, Encontrado 441
40-6		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(piridin-3-ilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il) amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 435, Encontrado 435
40-7		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(4-hidroxifenil)amino]ciclohexil}-3-[(4-[(difluorometil)sulfonyl]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 545, Encontrado 545
40-8		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(piridin-3-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonyl]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 530, Encontrado 530
40-9		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(piridin-3-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonyl]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 530, Encontrado 530
40-10		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2,5-difluorofenil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 470, Encontrado 470
40-11		Cis o trans 1-{4-[(2-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 468, Encontrado 468
40-12		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(piridin-2-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 434, Encontrado

40-13		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 442, Encontrado 442
40-14		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(3-hidroxifenil)amino]ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonyl]fenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 545, Encontrado 545
40-15		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[metil(fenil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 448, Encontrado 448
40-16		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(3-fluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 451, Encontrado 451
40-17		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(2-fluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, Encontrado 452
40-18		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(4-fluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 451, Encontrado 451
40-19		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(4-fluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 451, Encontrado 451
40-20		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(3,4-difluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 470, Encontrado 470

40-21		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil) amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 459, Encontrado 459
40-22		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(piridin-2-ilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il) amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 435, Encontrado 435
40-23		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(ciclohexilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 440, Encontrado 440
40-24		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(2-fluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, Encontrado 452
40-25		Cis o trans 1-[4-[(2-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 468, Encontrado 468
40-26		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonyl]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 537, Encontrado 537
40-27		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 441, Encontrado 441
40-28		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(ciclohexilamino)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonyl]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 535, Encontrado 535

40-29		Cis o trans 1-{4-[(3-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 468, Encontrado 468
40-30		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 460, Encontrado 460
40-31		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonyl]fenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 557, Encontrado 557
40-32		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2-hidroxifenil)amino]ciclohexil}-3-[(4-[(difluorometil)sulfonyl]fenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 545, Encontrado 545
40-33		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 470, Encontrado 470
40-34		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[metil (fenil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 448, Encontrado 448
40-35		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(3,4-difluorofenil)amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 469, Encontrado 469
40-36		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(3,4-difluorofenil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 470, Encontrado 470

40-37		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 470, Encontrado 470
40-38		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 442, Encontrado 442
40-39		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(piridin-3-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 434, Encontrado 434
40-40		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(4-fluorofenil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, Encontrado 452
40-41		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 441, Encontrado 441
40-42		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclohexil]-3-[(4-(difluorometil)sulfonyl)fenil]amino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 557, Encontrado 557
40-43		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclohexil]-3-[(4-(difluorometil)sulfonyl)fenil]amino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 537, Encontrado 537
40-44		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(3-hidroxifenil)amino]ciclohexil]-3-[(4-(difluorometil)sulfonyl)fenil]amino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 545, Encontrado 545

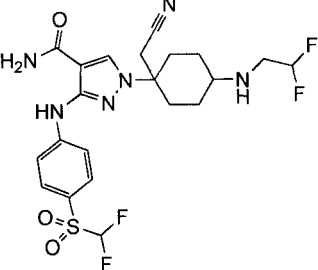
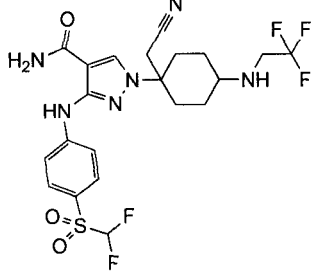
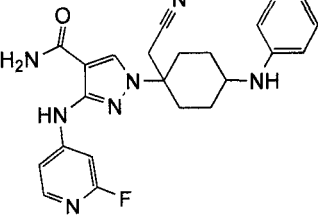
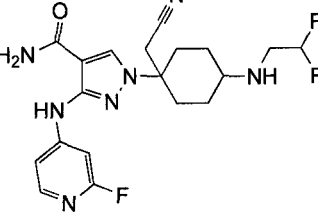
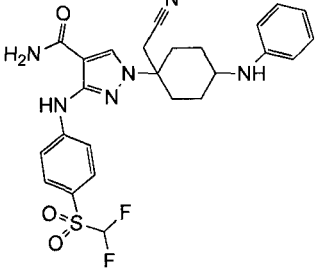
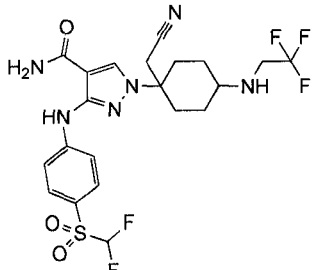
40-45		Cis o trans 1-{4-[(4-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 468, Encontrado 468
40-46		Cis o trans 1-{4-[(3-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 467, Encontrado 467
40-47		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(4-fluorofenil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, Encontrado 452
40-48		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2-hidroxifenil)amino]ciclohexil}-3-[(4-(difluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 545, Encontrado 545
40-49		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 459, Encontrado 459
40-50		Cis y trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2,5-difluorofenil)amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 469, Encontrado 469
40-51		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(ciclohexilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 440, Encontrado 440
40-52		Cis o trans 1-{4-[(4-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 467, Encontrado 467
40-53		Cis o trans 1-{4-[(4-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 467, encontrado 467

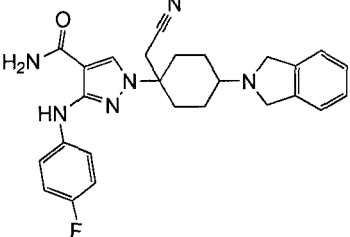
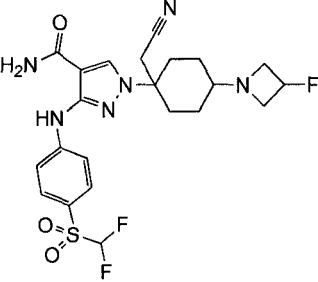
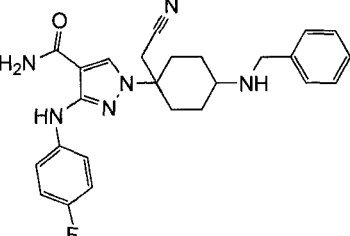
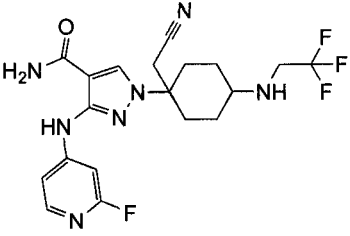
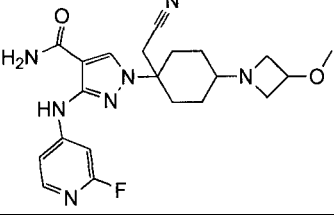
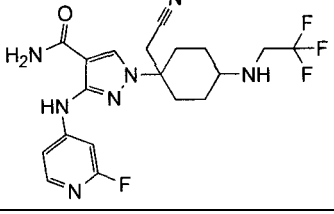
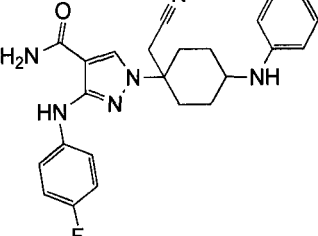
40-54		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 460, Encontrado 460
40-55		Cis o trans 1-(1-(cianometil)-4-[(3-fluorofenil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, Encontrado 452
40-56		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 442, Encontrado 442
40-57		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(ciclohexilamino)ciclohexil]-3-[(4-(difluorometil)sulfonyl)fenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 535, Encontrado 535
40-58		Cis o trans 1-(1-(cianometil)-4-[(2-fluorofenil)amino]ciclohexil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 451, Encontrado 451
40-59		Cis o trans 1-(1-(cianometil)-4-[(4-hidroxifenil)amino]ciclohexil)-3-[(4-(difluorometil)sulfonyl)fenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 545, Encontrado 545
40-60		Cis o trans 1-(1-(cianometil)-4-[(2-fluorofenil)amino]ciclohexil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 451, Encontrado 451
40-61		Cis o trans 1-(4-[(4-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 468, Encontrado 468

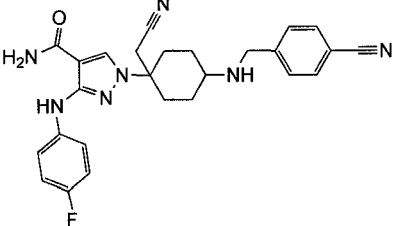
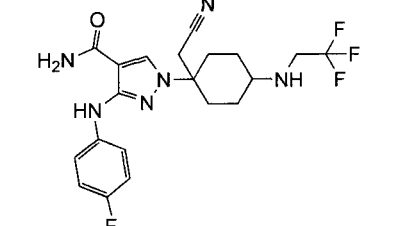
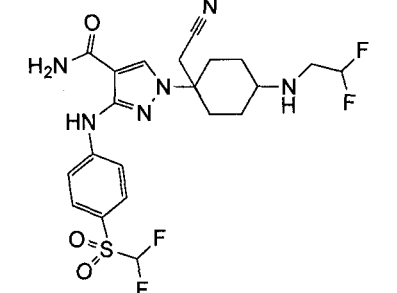
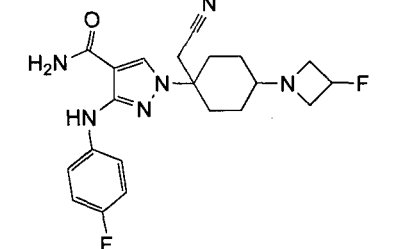
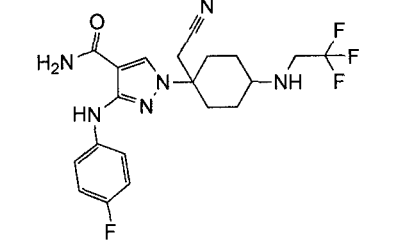
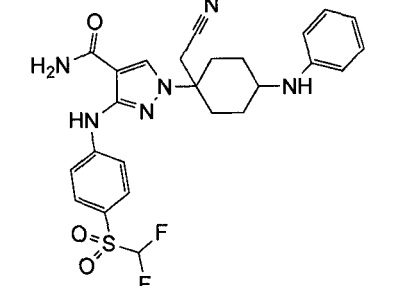
40-62		Cis o trans 1-{4-[(3-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 468, Encontrado 468
40-63		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2,5-difluorofenil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 470, Encontrado 470
40-64		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(3-fluorofenil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 452, Encontrado 452
40-65		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 441, Encontrado 441
40-66		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-(difluorometil)sulfonil)fenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 537, Encontrado 537
40-67		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclohexil]-3-[(4-(difluorometil)sulfonil)fenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 537, Encontrado 537
40-68		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2-hidroxietil)amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 401, encontrado 401
40-69		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(ciclopropilmetil)amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 411, encontrado 411

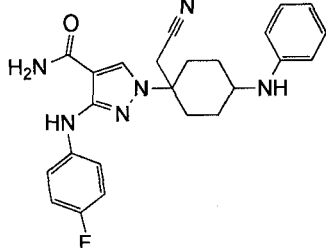
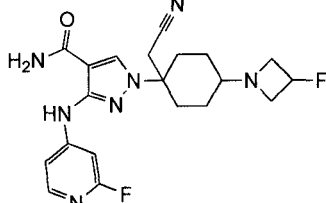
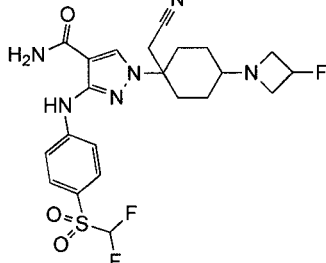
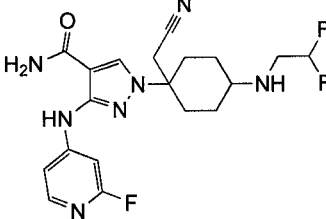
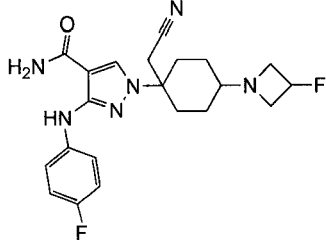
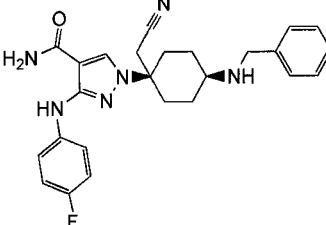
40-70		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 461, encontrado 461
40-71		Cis o trans 1-(1-(cianometil)-4-[(2-metoxietil)amino]ciclohexil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 415, encontrado 415
40-72		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(metil [2-(metilsulfonyl)etil]amino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 477, encontrado 477
40-73		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 501, encontrado 501
40-74		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(3-metoxiazetidín-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 427, encontrado 427
40-75		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(piridin-3-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 434, encontrado 434
40-76		Cis o trans 1-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 468, encontrado 468

40-77		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 421, encontrado 421
40-78		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(metilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 371, encontrado 371
40-79		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(2-fluoroetil)amino]ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 403, encontrado 403
40-80		Cis o trans 1-[4-azetidín-1-il-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 397, encontrado 397
40-81		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(3-metoxiazetidín-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridín-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 428, encontrado 428
40-82		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidín-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridín-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 416, encontrado 416
40-83		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(fenilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridín-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 434, encontrado 434

40-84		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil}-3-({4-[(difluorometil)sulfonyl]fenil}amino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 517, encontrado 517
40-85		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil}-3-({4-[(difluorometil)sulfonyl]fenil}amino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 535, encontrado 535
40-86		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(fenilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 434, encontrado 434
40-87		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 422, encontrado 422
40-88		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(fenilamino)ciclohexil]-3-({4-[(difluorometil)sulfonyl]fenil}amino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 529, encontrado 529
40-89		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil}-3-({4-[(difluorometil)sulfonyl]fenil}amino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 535, encontrado 535

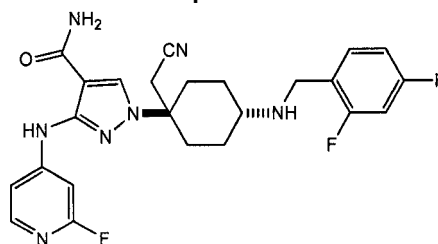
40-90		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil) amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 459, encontrado 459
40-91		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidin-1-il)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 511, encontrado 511
40-92		Cis o trans 1-[4-(bencilamino)-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 447, encontrado 447
40-93		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 440, encontrado 440
40-94		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 428, encontrado 428
40-95		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 440, encontrado 440
40-96		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(fenilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 433, encontrado 433

40-97		Cis o trans 1-{4-[(4-cianobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil) amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 472, encontrado 472
40-98		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 439, encontrado 439
40-99		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil}-3-[(4-[(difluorometil)sulfonyl]fenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 517, encontrado 517
40-100		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidin-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 415, encontrado 415
40-101		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 439, encontrado 439
40-102		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(fenilamino)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonyl]fenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 529, encontrado 529

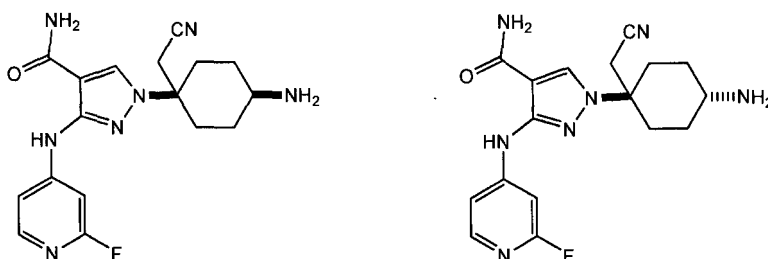
40-103		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(fenilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 433, encontrado 433
40-104		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidina-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 416, encontrado 416
40-105		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidina-1-il)ciclohexil]-3-[(4-(difluorometil)sulfonyl)fenil]amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 511, encontrado 511
40-106		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 422, encontrado 422
40-107		Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidina-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 415, encontrado 415
40-108		1-[cis-4-(benzilamino)-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 447, encontrado 447

Ejemplo n.º 41-1

Esquema 35



5 **Trans 1-(1-(cianometil)-4-((2,4-difluorobencil)amino)ciclohexil)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (Ejemplo 41-1)**



10 **Etapa A: Cis o trans 1-(4-amino-1-(cianometil)ciclohexil)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (Ejemplo 41-1A y 41-1B)**

15 A una solución de 1-(1-(cianometil)-4-oxociclohexil)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (1,5 g, 4,2 mmol) en MeOH (11,7 ml) y DMF (9,1 ml) se añadió NH₄OAc (3,24 g, 42,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,265 g, 4,21 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se purificó después directamente mediante HPLC en fase inversa preparativa accionada por masas (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v) para proporcionar una mezcla diaestereomérica del compuesto del título. La 1-(4-amino-1-(cianometil)ciclohexil)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se resolvió quiralmente a los diastereómeros constituyentes mediante SFC quiral (Phenomenex Lux Cellulose-4, 5 µM, 2,1 x 25 cm, 30 % de MeOH + 0,25 % de dimetiletilanina/70 % de CO₂, 70 ml/min). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar muestras diaestereoméricamente puras de los compuestos del título:

25 **Ejemplo n.º 41-1A:** Cis 1-(4-amino-1-(cianometil)ciclohexil)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida, primer diaestereómero a eluir de la columna.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,10 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,69 (d, J = 4 Hz, 2H), 2,63-2,60 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 1H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₁₀FN₇O [M+H]⁺: 358, Encontrado: 358.

30 **Ejemplo n.º 41-1B:** Trans 1-(4-amino-1-(cianometil)ciclohexil)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida, segundo diaestereómero en eluir de la columna.

35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,67 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 3H), 3,21 (s, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,34-2,30 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 2H). EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₂₀FN₇O [M+H]⁺: 358, Encontrado: 358.

Etapa B: Trans 1-(1-(cianometil)-4-((2,4-difluorobencil)amino)ciclohexil)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (Ejemplo 41-1)

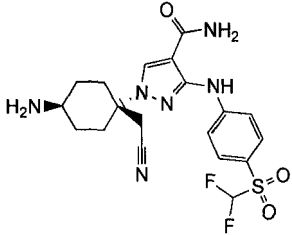
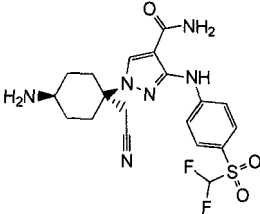
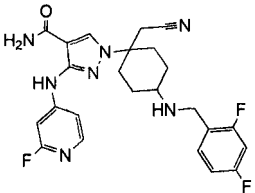
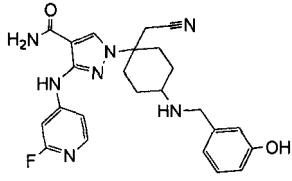
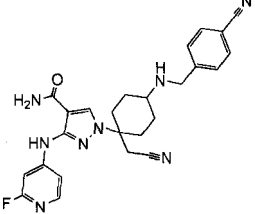
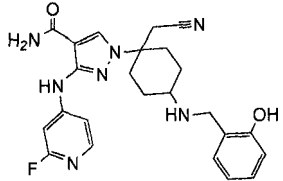
40 A una solución de trans 1-(4-amino-1-(cianometil)ciclohexil)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (10 mg, 0,028 mmol) en MeOH (0,23 ml) y DMF (0,047 ml) se añadió 2,4-difluorobenzaldehído (0,003 ml, 0,028 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (2 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se purificó después directamente mediante HPLC en fase inversa preparativa accionada por masas (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v) para proporcionar el compuesto del título.

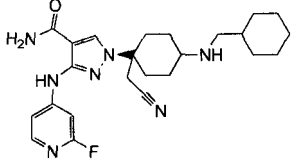
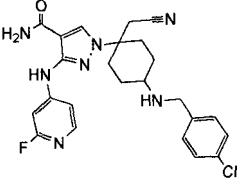
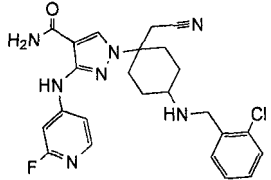
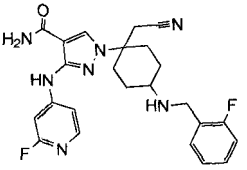
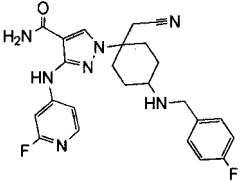
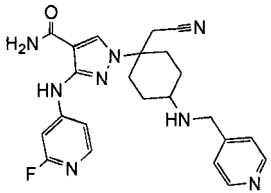
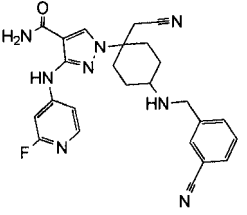
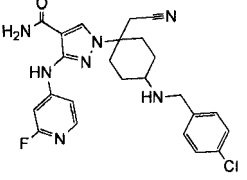
45 RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 9,62 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,89 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 15, 7,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,82-1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,51 (m, 2H). EMBR (ESI) calc. para

C₂₄H₂₄FN₇O [M+H]⁺: 484, Encontrado: 484.

Los siguientes mostrados en la **TABLA 35** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 35** siguiendo procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo n.º 41-1**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 35:

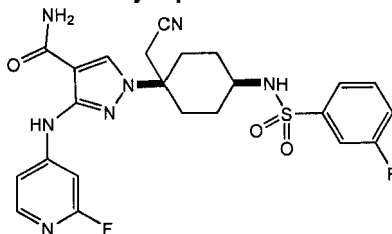
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
41-2		1-[trans-4-amino-1-(cianometil)ciclohexil]-3-({4-[(difluorometil)sulfonyl]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 453, Encontrado 453
41-3		1-[cis-4-amino-1-(cianometil)ciclohexil]-3-({4-[(difluorometil)sulfonyl]fenil}amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 453, Encontrado 453
41-4		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2,4-difluorobencil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 484, Encontrado 484
41-5		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(3-hidroxibencil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 464, Encontrado 464
41-6		Cis o trans 1-{4-[(4-cianobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 473, Encontrado 473
41-7		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2-hidroxibencil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 464, Encontrado 464

41-8		Trans 1-{1-(cianometil)-4-[(ciclohexilmetil) amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il) amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 454, Encontrado 454
41-9		Cis o trans 1-{4-[(4-clorobencil) amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il) amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 482, Encontrado 482
41-10		Cis o trans 1-{4-[(2-clorobencil) amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il) amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 482, Encontrado 482
41-11		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2-fluorobencil) amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il) amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 466, Encontrado 466
41-12		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(4-fluorobencil) amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il) amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 466, Encontrado 466
41-13		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(piridin-4-ilmetil) amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il) amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 449, Encontrado 449
41-14		Cis o trans 1-{4-[(3-cianobencil) amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il) amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 473, Encontrado 473
41-15		Cis o trans 1-{4-[(4-clorobencil) amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il) amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 482, Encontrado 482

41-16		Cis o trans 1-{4-[(2-clorobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 482, Encontrado 482
41-17		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 449, Encontrado 449
41-18		Cis o trans 1-[4-(bencilamino)-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 448, Encontrado 448
41-19		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(3-fluorobencil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 466, Encontrado 466
41-20		Cis o trans 1-{4-[(3-clorobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 482, Encontrado 482
41-21		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(2-fluorobencil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 466, Encontrado 466
41-22		Cis o trans 1-{-(cianometil)-4-[(piridin-3-ilmetil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 449, Encontrado 449
41-23		Cis o trans 1-{4-[(3-clorobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 482, Encontrado 482

41-24		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(3-fluorobencil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 466, Encontrado 466
41-25		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(4-fluorobencil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 466, Encontrado 466
41-26		Cis o trans 1-{1-(cianometil)-4-[(4-hidroxibencil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 464, Encontrado 464
41-27		Cis o trans 1-{4-[(2-cianobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 473, Encontrado 473
41-28		Cis o trans 1-[4-(bencilamino)-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 448, Encontrado 448

Esquema 28
Ejemplo n.º 42



cis-1-(1-(cianometil)-4-(3-fluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida

5

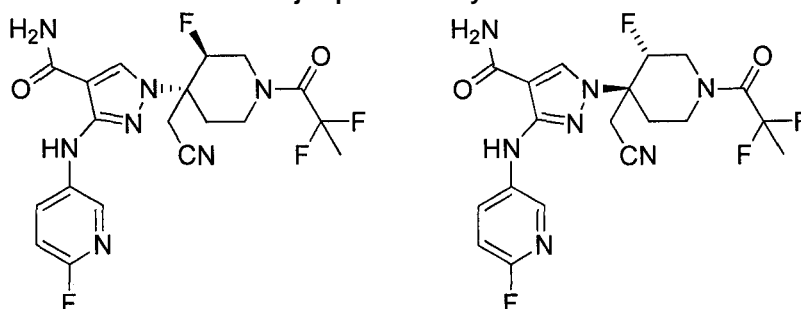
A una solución de cis-1-(4-amino-1-(cianometil)ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (12 mg, 0,026 mmol) en DMF (0,26 ml) se añadió DIPEA (0,018 ml, 0,105 mmol) y DMAP (4 mg, 0,03 mmol). Se añadió cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo (0,005 ml, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se purificó después directamente mediante HPLC en fase inversa preparativa accionada por masas (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de MeOH/DMF y se pasó a través de un cartucho macroporoso de poliestireno-carbonato. El cartucho se lavó con 1:1

10

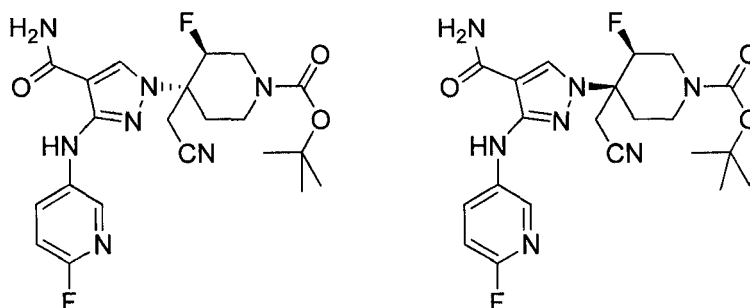
de MeOH/DMF y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,64 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,90 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 3H), 3,15-3,13 (m, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,62-2,61 (m, 1H), 1,83 (t, $J = 13$ Hz, 2H), 1,59-1,57 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 2H).

5 EMBR (ESI) calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 516, Encontrado: 516.

Esquema 28
Ejemplo n.º 43-1 y 43-2



1-((3S,4R o 3R,4S)-4-(Cianometil)-1-(2,2-difluoropropanoil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-((6-fluoropiridin-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida



10

EtapA A: 4-(4-carbamoil-3-((6-fluoropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3S,4R y 3R,4S)-terc-butilo y 4-(4-carbamoil-3-((6-fluoropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3S,4S y 3R,4R)-terc-butilo

15

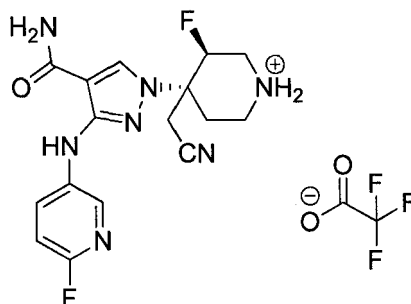
A una solución de (4E y 4Z)-4-(cianometilideno)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (158 mg, 0,656 mmol) en MeCN se añadieron 3-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (145 mg, 0,656 mmol) y DBU (0,20 ml, 1,3 mmol). La solución se calentó a 65 °C durante 16 horas. Se añadió otro lote de (4E y 4Z)-4-(cianometilideno)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato (790 mg, 3,28 mmol) y se agitó durante otras 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo oleoso. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de EtOAc al 0-10 0 % en hexanos) para proporcionar los compuestos del título.

20

Ejemplo 43-1-A1: 4-(4-carbamoil-3-((6-fluoropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3S,4R y 3R,4S)-terc-butilo EMBR (ESI) calc'd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 462, Encontrado: 462.

25

Ejemplo 43-1-A2: 4-(4-carbamoil-3-((6-fluoropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3S,4S y 3R,4R)-terc-butilo EMBR (ESI) calc'd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 462, Encontrado: 462.



30

Etapa B: (3S,4R y 3R,4S)-4-(4-carbamoil-3-((6-fluoropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-io

A una solución de 4-(4-carbamoil-3-((6-fluoropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3S,4R y 3R,4S)-*tert*-butilo (100 mg, 0,217 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró después al vacío y se usó sin purificación adicional. EMBR (ESI) calc. para C₁₆H₁₇F₂N₇O [M+H]⁺: 362, Encontrado: 362.

Etapa C: 1-((3S,4R o 3R,4S)-4-(Cianometil)-1-(2,2-difluoropropanoil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-((6-fluoropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

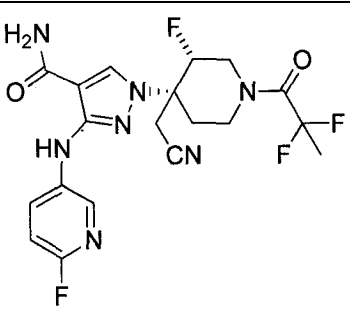
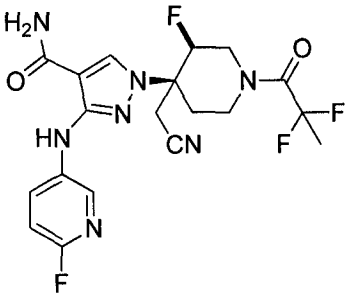
(3S,4R y 3R,4S)-4-(4-carbamoil-3-((6-fluoropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-io (33 mg, 0,069 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) y se añadió TEA (0,058 ml, 0,42 mmol), seguido de ácido 2,2-difluoropropanoico (23 mg, 0,21 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio (HATU) (32 mg, 0,083 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó directamente por HPLC de fase inversa seguido de SFC quiral para proporcionar el compuesto del título resuelto quiralmente.

Ejemplo 43-1: primer enantiómero en eluir: 1-((3S,4R o 3R,4S)-4-(cianometil)-1-(2,2-difluoropropanoil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-((6-fluoropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,51 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,10-6,98 (dd, J = 11,2 Hz, 1H), 5,68-5,56 (dd, J = 45, 13 Hz, 1H), 4,73-4,31 (m, 2H), 3,46-3,00 (m, 4H), 2,66 (t, J = 13 Hz, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 3H). EMBR (ESI) calc. para C₁₉H₂₀F₄N₇O₂ [M+H]⁺: 454, Encontrado: 454.

Ejemplo 43-2: Segundo enantiómero en eluir: 1-((3S,4R o 3R,4S)-4-(cianometil)-1-(2,2-difluoropropanoil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-((6-fluoropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,51 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,10-6,98 (dd, J = 11,2 Hz, 1H), 5,68-5,56 (dd, J = 45, 13 Hz, 1H), 4,73-4,31 (m, 2H), 3,46-3,00 (m, 4H), 2,66 (t, J = 13 Hz, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 3H). EMBR (ESI) calc. para C₁₉H₂₀F₄N₇O₂ [M+H]⁺: 454, Encontrado: 454.

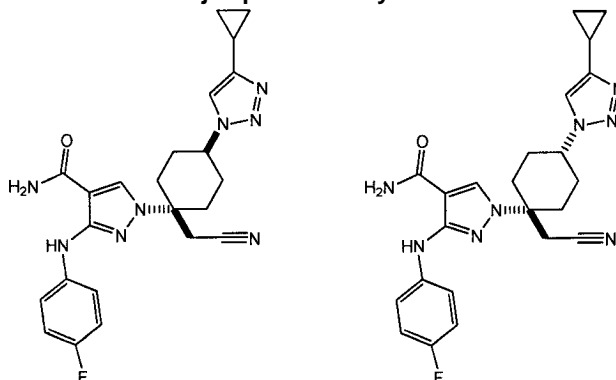
Los siguientes compuestos mostrados en la **TABLA 36** se prepararon de acuerdo con el **Esquema n.º 28** siguiendo procedimientos similares a los descritos para los **Ejemplos n.º 43-1 y 43-2**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 36:

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
43-3		1-((3R,4R o 3S,4S)-4-(cianometil)-1-(2,2-difluoropropanoil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-((6-fluoropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 454, Encontrado 454
43-4		1-((3R,4R o 3S,4S)-4-(cianometil)-1-(2,2-difluoropropanoil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-((6-fluoropiridin-3-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida	Calc. 454, Encontrado 454

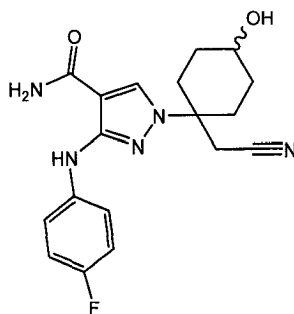
35

Esquema 39
Ejemplo n.º 44-1 y 44-2



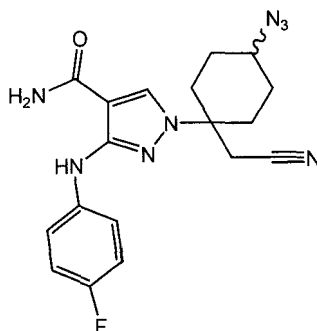
Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida

5



EtapA A: 1-[1-(Cianometil)-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida

- 10 A una solución de 1-[1-(cianometil)-4-oxociclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (90 mg, 0,25 mmol) en una mezcla de THF (1,9 ml)/MeOH (0,6 ml) a 0 °C se añadió NaBH₄ (10 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El residuo en bruto que contenía una mezcla de los dos
- 15 alcoholes diaestereoméricos se usó para la siguiente etapa sin purificación. EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₂₀FN₅O₂ [M+H]⁺: 358, Encontrado: 358.



EtapA 2: 1-[4-azido-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida

- A una solución de 1-[1-(cianometil)-4-hidroxiciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-4-carboxamida (75 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente se añadió TEA (0,059 ml, 0,42 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,020 ml, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla
- 25 se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo en bruto (90 mg, 0,207 mmol) se diluyó en DMF (1,0 ml), NaN₃ (27 mg, 0,41 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se

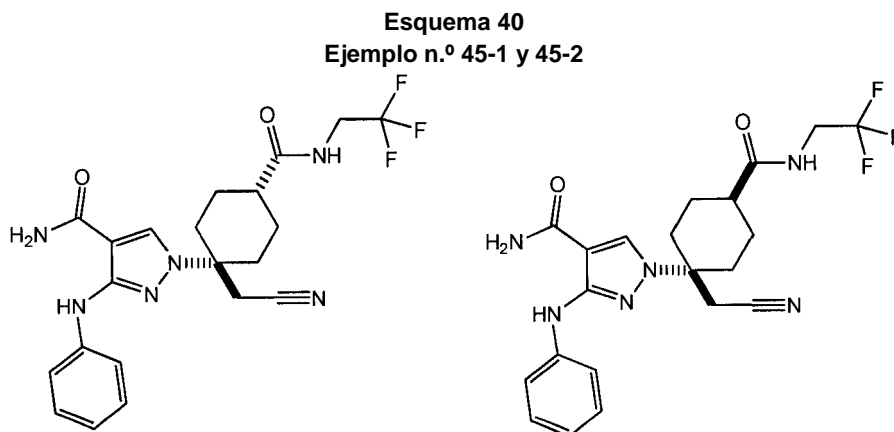
lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 30-100 % EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título as una mezcla de dos diaestereómeros (relación ~1:3), que se usó sin purificación adicional. EMBR (ESI) calc. para C₁₈H₂₀FN₈O [M+H]⁺: 383, Encontrado: 383.

5 **Etapa C: Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida**

10 A una solución de 1-[4-azido-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida (60 mg, 0,16 mmol) en etanol (0,8 ml) se añadió ciclopropilacetileno (0,013 ml, 0,16 mmol) y una mezcla de ascorbato sódico (16 mg, 0,080 mmol) y CuSO₄ 5H₂O (16 mg, 0,060 mmol) en H₂O (0,8 ml). La mezcla heterogénea se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con amoníaco 2*N* y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. Al filtrado se añadió una cucharada de gel de sílice y los volátiles se retiraron al vacío. El polvo resultante se sometió a purificación por MPLC (usando una elución en gradiente de 40-100 % de EtOAc/hexanos seguido de 10 % de MeOH/hexanos) para dar el compuesto del título como una mezcla de dos diaestereómeros (relación ~2:3). La purificación adicional usando SFC quiral (Chiral tech. IB-H 2,1x25 cm, eluyendo con 30 % MeOH/CO₂) proporcionó los dos diastereómeros puros.

20 **Ejemplo 44-1:** 1er diastereómero en eluir: Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida LRMS (ESI) calc. para C₂₃H₂₆FN₈O [M+H]⁺: 449, Encontrado: 449.

25 **Ejemplo 44-2:** 2ª diastereómero en eluir: Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida LRMS (ESI) calc. para C₂₃H₂₆FN₈O [M+H]⁺: 449, Encontrado: 449.



30 **Cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]ciclohexil]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida**

35 A una solución de 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)ciclohexanocarboxilato de terc-butilo (290 mg, 0,685 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en DMF (8 ml). A un alícuota (1,6 ml) de esta solución se añadió DIPEA (0,071 ml, 0,41 mmol), clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilamina (26 mg, 0,19 mmol), HOBT (29 mg, 0,19 mmol) y EDC (37 mg, 0,19 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v) para proporcionar dos diaestereómeros puros.

40 **Ejemplo 45-1:** 1^{er} diastereómero en eluir, cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]ciclohexil]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

45 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 9,06 (s, 1H), 8,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (s a, 1H), 6,79 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,76-3,83 (m, 2H), 3,0 (s, 2H), 2,58 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 2,25-2,30 (m, 1H), 1,78 (td, *J* = 7,8, 3,6 Hz, 2H), 1,67-1,69 (m, 2H), 1,28-1,35 (m, 2H). EMBR (ESI) calc. para C₂₁H₂₄F₃N₆O₂ [M+H]⁺: 449, Encontrado: 449.

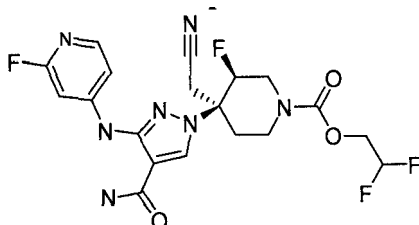
50 **Ejemplo 45-2:** 2º diastereómero en eluir, cis o trans 1-[1-(cianometil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]ciclohexil]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida. 2. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 9,06 (s, 1H), 8,48 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,11 (s a, 1H), 6,79 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,84-3,92 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,32-2,46 (m, 2H), 2,25 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,92-1,97 (m, 2H), 1,74-

1,77 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H).

EMBR (ESI) calc. para $C_{21}H_{24}F_3N_6O_2$ $[M+H]^+$: 449, Encontrado: 449.

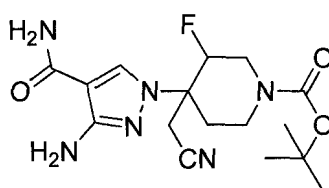
Ejemplo n.º 46

5



4-(4-carbamoyl-3-((2-fluoropiridin-4-yl)amino)-1H-pirazol-1-yl)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3S,4S y 3R,4R)-2,2-difluoroetilo

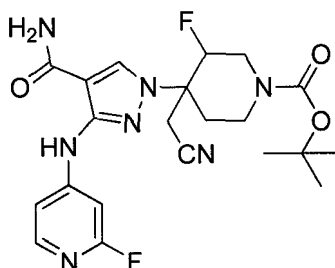
10



Etapa A: 4-(3-amino-4-carbamoyl-1H-pirazol-1-yl)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 A una solución de (4E y 4Z)-4-(cianometilideno)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 3,33 mmol) en MeCN (10 ml) se añadieron 3-amino-1H pirazol-4-carboxamida (350 mg, 2,78 mmol) y DBU (0,837 ml, 5,55 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo oleoso se purificó por MPLC sobre gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título as una mezcla de diastereómeros. EMBR (ESI) calc. para $C_{16}H_{23}FN_6O_3$ $[M+H]^+$: 367, Encontrado: 367.

20

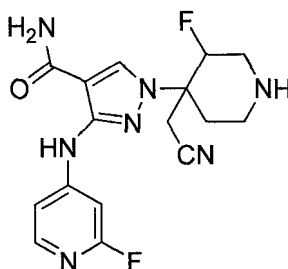


Etapa B: 4-(4-carbamoyl-3-((2-fluoropiridin-4-yl)amino)-1H-pirazol-1-yl)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

25

A una solución de 4-(4-carbamoyl-3-((2-fluoropiridin-4-yl)amino)-1H-pirazol-1-yl)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (514 mg, 1,40 mmol) en dioxano (10 ml) se añadieron 4-bromo-2-fluoropiridina (247 mg, 1,40 mmol) tetrametil-*t*-butil X-Phos (135 mg, 0,281 mmol), fosfato potásico tribásico (893 mg, 4,21 mmol) y Pd_2dba_3 (128 mg, 0,140 mmol). La solución se desgasificó mediante burbujas de nitrógeno y se calentó hasta 90 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por MPLC sobre gel de sílice (usando una elución en gradiente de 0-100 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diaesterómeros. EMBR (ESI) calc. para $C_{21}H_{26}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$: 462, Encontrado: 462

35



Etapa C: 1-(4-(Cianometil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida

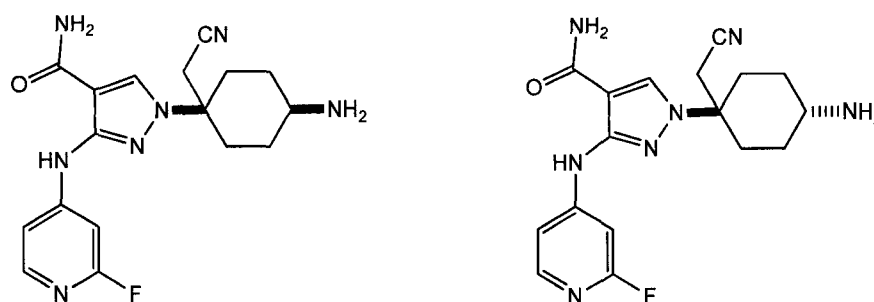
A una solución de 4-(4-carbamoil-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (127 mg, 0,275 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml) y se agitó durante 30 minutos. La solución se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. Este residuo en bruto se usó sin purificación adicional.

Etapa D: 4-(4-carbamoil-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3S,4S y 3R,4R)-2,2-difluoroetilo

A una solución de 1,1'-[carbonilbis(oxi)]dipirrolidin-2,5-diona (51 mg, 0,20 mmol) en MeCN (0,5 ml) se añadieron TEA (0,093 ml, 0,66 mmol) y 2,2-difluoroetanol (16 mg, 0,20 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se disolvió 1-(4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (60 mg, 0,17 mmol) en DMSO (0,3 ml) y MeCN (0,5 ml) a la solución mezclada de carbonato y se calentó a 65 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (MeCN/agua, con modificador de TFA al 0,1 % v/v) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (ESI) calc. para C₁₉H₁₉F₄N₇O₃ [M+H]⁺: 470, Encontrado: 470.

CROMATOGRAFÍA QUIRAL

Los siguientes procedimientos experimentales ilustran la cromatografía quiral y el aislamiento de los Ejemplos enantiopuros o diaestereoméricamente puros de la presente invención. Los siguientes ejemplos tienen solamente fines ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la invención en forma alguna.

**Cis-1-(4-amino-1-(cianometil)ciclohexil)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida or Trans-1-(4-amino-1-(cianometil)ciclohexil)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida (Ejemplos 41-1A y 41-1B)**

1-(4-amino-1-(cianometil)ciclohexil)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida se separó en los diastereómeros constituyentes mediante SFC quiral (Chiral Technology IA-H, 2,1 x 25 cm, 30 % de MeOH + 0,25 % de dimetiletilanina/70 % de CO₂, 65 ml/min). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar muestras diaestereoméricamente puras de los compuestos del título:

Ejemplo n.º 41-1A: Cis-1-(4-amino-1-(cianometil)ciclohexil)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida, primer diaestereómero a eluir de la columna.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 9,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,4, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,34-7,29 (m, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 2H), 1,84 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 1,77-1,75 (m, 2H), 1,19-1,07 (m, 4H). EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₁₆FN₇O [M+H]⁺: 358, Encontrado: 358.

Ejemplo n.º 41-1B: Trans-1-(4-amino-1-(cianometil)ciclohexil)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1H-pirazol-4-carboxamida, segundo diaestereómero en eluir de la columna.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 9,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,36-7,29 (m, 3H), 6,91 (s a, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,28-2,26 (m, 2H), 2,04 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,84-1,82 (m, 2H), 1,61-1,55 (m, 2H).

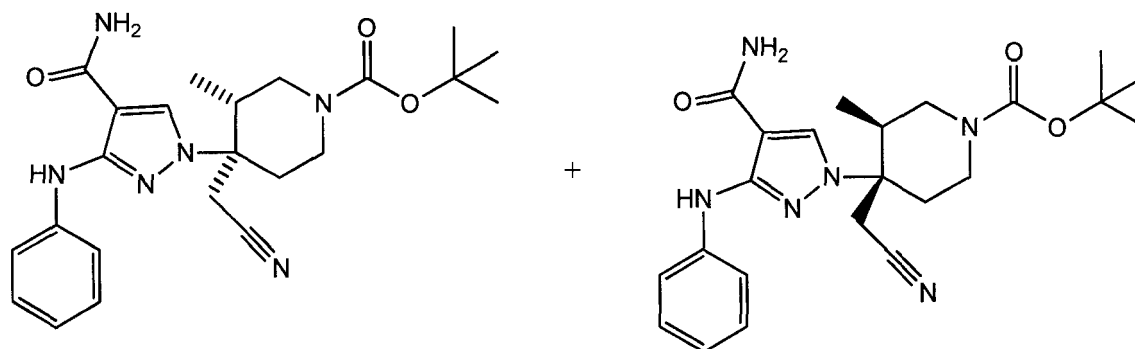
EMBR (ESI) calc. para C₁₇H₂₀FN₇O [M+H]⁺: 358, Encontrado: 358.

Los siguientes compuestos mostrados en la **TABLA 37** se separaron usando un procedimiento similar al indicado anteriormente para los **Ejemplos 41-1A y 41-1B**, lo que puede conseguir una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 37:

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	Masa exacta [M+H] ⁺
41-2		Cis-4-amino-1-(cianometil)ciclohexil)-3-((4-((difluorometil)sulfonyl)fenil)amino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 453, Encontrado 453
41-3		Trans-4-amino-1-(cianometil)ciclohexil)-3-((4-((difluorometil)sulfonyl)fenil)amino)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	Calc. 453, Encontrado 453
47-3		(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> or 3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il}-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo	Calc. 461, Encontrado 461
47-4		(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> or 3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-{4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1 <i>H</i> -pirazol-1-il}-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo	Calc. 461, Encontrado 461

Ejemplos n.º 48-1 y 48-2

5 **(3S,4R or 3R,4S)-4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

El (3S,4R y 3R,4S)-4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-3-metil-piperidin-1-carboxilato se resolvió quiralmente en los dos enantiómeros constituyentes mediante SFC quiral (Chiral Technology IC-H, 2,1 x 25
10 cm, 25 % de MeOH-CO₂, 100 ml/min, 35 °C, 100 bar). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar muestras enantioméricamente puras de los compuestos del título:

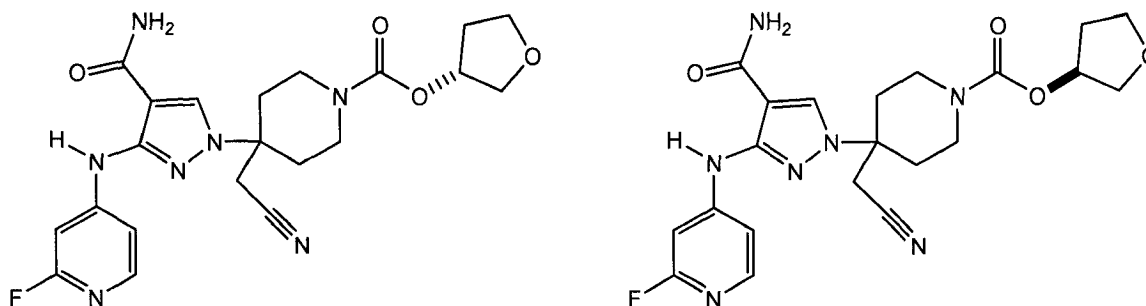
15 **Ejemplo 48-1:** Primer enantiómero en eluir, (3S,4R or 3R,4S)-4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Los datos de RMN ¹H son coherentes con los datos de los espectros registrados para la mezcla racémica, **Ejemplo n.º 2-10.** EMBR (ESI) calc. para C₂₃H₃₁N₆O₃ [M+H]⁺: 439, Encontrado: 439.

20 **Ejemplo 48-2:** Segundo enantiómero en eluir, (3S,4R or 3R,4S)-4-[4-carbamoyl-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Los datos de RMN ¹H son coherentes con los datos de los espectros registrados para la mezcla racémica, **Ejemplo n.º 2-10** EMBR (ESI) calc. para C₂₃H₃₁N₆O₃ [M+H]⁺: 439, Encontrado: 439.

Ejemplos 49-1 y 49-2

25 **4-[4-carbamoyl-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (3S o 3R)-tetrahidrofurano-3-ilo**

30 4-[4-carbamoyl-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (3S y 3R)-Tetrahidrofuran-3-ilo se resolvió quiralmente en los enantiómeros constituyentes mediante SFC quiral (Chiral Technology IB-H, 2,1 x 25 cm, 20 % de MeOH + 0,25 % de isobutilamina/CO₂, 70 ml/min). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para proporcionar muestras enantioméricamente puras de los compuestos del título:

35 **Ejemplo 49-1:** 4-[4-carbamoyl-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (3S o 3R) tetrahidrofuran-3-ilo, primer enantiómero en eluir de la columna.

RMN ¹H (600 MHz, acetona-d₆): δ 9,76 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35-7,22 (m, 2H), 6,64 (s a, 1H), 5,19-5,15 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,25-3,12 (m, 4H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,19-1,91 (m, 4H).

EMBR (ESI) calc. para C₂₁H₂₄FN₇O₄ [M+H]⁺: 458, Encontrado: 458.

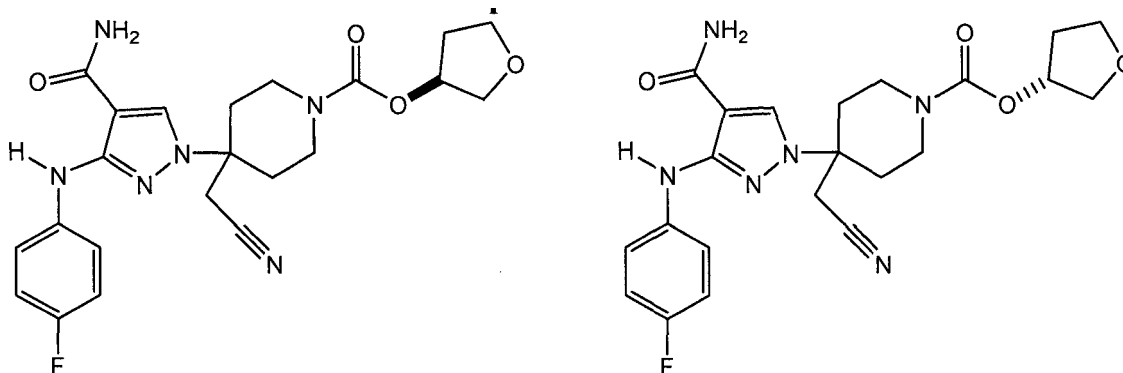
40 **Ejemplo 49-2:** 4-[4-carbamoyl-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (3S o 3R) tetrahidrofuran-3-ilo, segundo enantiómero en eluir de la columna.

RMN ¹H (600 MHz, acetona-d₆): δ 9,76 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35-7,22 (m,

2H), 6,64 (s a, 1H), 5,19-5,15 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,25-3,12 (m, 4H), 2,66- 2,60 (m, 2H), 2,19-1,91 (m, 4H).

EMBR (ESI) calc. para $C_{21}H_{14}FN_7O_4$ $[M+H]^+$: 458, Encontrado: 458.

5 Ejemplos 50-1 y 50-2



10 4-{4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (3S o 3R)-tetrahidrofuran-3-ilo

El 4-{4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (3S y 3R)-Tetrahidrofuran-3-ilo se resolvió quiralmente en los enantiómeros constituyentes mediante SFC quiral (Chiral Technology OD-H, 2,1 x 25 cm, 20 % de 2-propanol/CO₂, 70 ml/min). Las fracciones deseadas se identificaron, se combinaron y la combinación se concentró al vacío para dar muestras enantioméricamente puras de los compuestos del título:

Ejemplo 50-1: 4-{4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (3S o 3R)-tetrahidrofuran-3-ilo, primer enantiómero en eluir de la columna.

RMN ¹H (600 MHz, acetona-d₆): δ 9,16 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,67-7,55 (m, 2H), 7,15 (s a, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,48 (s a, 1H), 5,19-5,15 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 4H), 2,65- 2,58 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H).

EMBR (ESI) calc. para $C_{22}H_{25}FN_6O_4$ $[M+H]^+$: 457, Encontrado: 457.

Ejemplo 50-2: 4-{4-carbamoyl-3-[(4-fluorofenil)amino]-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (3S o 3R)-tetrahidrofuran-3-ilo, segundo enantiómero en eluir de la columna.

RMN ¹H (600 MHz, acetona-d₆): δ 9,16 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,67-7,55 (m, 2H), 7,15 (s a, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,48 (s a, 1H), 5,19-5,15 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 4H), 2,65- 2,58 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H).

EMBR (ESI) calc. para $C_{22}H_{25}FN_6O_4$ $[M+H]^+$: 457, Encontrado: 457.

30 ENSAYOS BIOLÓGICOS

Protocolo de ensayo Jak Biochemical HTRF

La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2 se midió usando un dominio catalítico purificado recombinante marcado con GST para cada enzima (Invitrogen JAK1 n.º M4290, JAK2 n.º M4290, JAK3 n.º M4290, Tyk2 n.º M4290) en un formato de ensayo bioquímico HTRF. Las reacciones emplearon un sustrato peptídico común, LCB-EQEDE-PEGDYFEWLW-NH₂ (propio). El protocolo de ensayo básico es el siguiente: En primer lugar, se dispensaron 250 nl de compuestos diluidos en DMSO en los pocillos de una placa seca Black de 384 pocillos (Greiner n.º 781076) usando un dispensador acústico Labcyte Echo 555. Las posteriores adiciones de reactivo emplearon un Agilent Bravo. A continuación, 18 µl de la enzima 1.11X y del sustrato 1.11X en tampón de ensayo 1X (tampón quinasa Invitrogen n.º PV3189, DTT 2 mM, BSA al 0,05 %) se añadieron a los pocillos y se agitaron y posteriormente se preincubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente para permitir que la unión de los compuestos llegara al equilibrio. Después del equilibrado, se añadieron 2 µl de 10X ATP en tampón de ensayo 1X para iniciar la reacción de la quinasa, y las placas se agitaron y después se incubaron a temperatura ambiente durante 120 minutos. Al final de la incubación, se añadieron 20 µl de tampón de detención 2X (estreptavidin-Dylight 650 (Thermo n.º 84547B/100 ml), anticuerpo pY20 marcado con Eu (Perkin Elmer n.º AD0067), EDTA, HEPES y Triton) para inactivar la reacción. Las placas se agitaron y se centrifugaron y posteriormente se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se leyeron en un Perkin Elmer Envision ($\lambda_{ex} = 337$ nm, $\lambda_{em} = 665$ y 615 nm, tiempo de retardo TRF = 20 µs). señal HTRF = 10,000 * lectura a 665 nm / lectura a 615 nm. Después de la normalización respecto de los controles no tratados, se calculó el porcentaje de inhibición de la señal HTRF para cada concentración de compuesto. La representación gráfica de la inhibición porcentual frente al log de la concentración del compuesto se ajustó a una ecuación de respuesta a la dosis de 4 parámetros para calcular los

valores de CI_{50} .

Las condiciones de reacción finales fueron:

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

5 las concentraciones analizadas del compuesto fueron 1496, 499, 175, 49,9, 18,7, 6,2, 2,1, 0,75, 0,24, 0,075, y 0,0125 nM, con una cantidad residual de DMSO de 1,25 %.

DATOS BIOLÓGICOS

10 Los ejemplos de la presente invención se evaluaron en ensayos de unión a JAK1 y JAK2 *in vitro* como se ha descrito anteriormente. En la tabla siguiente se tabulan los valores de CI_{50} de JAK1 y los valores de CI_{50} de JAK2 divulgados para la presente invención.

Ejemplo	CI_{50} de JAK1	CI_{50} de JAK2
1	67	1481
2-1	1	27
2-2	0,5	23
2-3	8	57
2-4	0,5	18
2-5	0,6	7
2-6	0,5	1
2-7	0,3	10
2-8	2	5
2-9	1	21
2-10	2	21
2-11	29	614
2-12	115	404
2-13	27	38
2-14	20	193
2-15	10	92
2-16	0,2	2
2-17	2	27
2-18	3	91
2-19	12	267
2-20	33	241
2-21	31	405
2-22	13	127
2-23	198	1481
3-1	4	154
3-2	6	414
3-3	5	488
3-4	8	174
3-5	0,2	4
3-6	0,2	5
3-7	0,3	22

ES 2 670 878 T3

3-8	1	54
3-9	1	37
3-10	3	47
3-11	4	74
3-12	2	40
3-13	0,7	21
3-14	2	49
3-15	191	>1496
3-16	45	861
3-17	32	780
3-18	3	89
3-19	0,6	18
3-20	5	102
3-21	0,6	20
3-22	0,4	12
3-23	33	559
3-24	0,1	2
3-25	0,7	21
3-26	0,2	3
3-27	1	24
3-28	0,6	26
3-29	9	209
3-30	0,3	6
3-31	1	44
3-32	204	>1496
3-33	7	102
3-34	5	215
3-35	19	280
3-36	3	46
3-37	0,6	17
3-38	2	37
3-39	4	117
3-40	3	67
3-41	213	>1496
3-42	12	287
3-43	10	295
3-44	0,2	6
3-45	2	70
3-46	3	78
3-47	13	181
3-48	1	26
3-49	5	147
3-50	3	39
3-51	0,06	0,6
3-52	0,4	8
3-53	0,4	9

ES 2 670 878 T3

3-54	0,3	4
3-55	1	75
3-56	1	23
4-1	0,1	1
4-2	2	20
4-3	0,6	11
4-4	0,5	23
4-5	22	183
4-6	3	38
5-1	34	162
5-2	271	738
6-3	1	25
6-4	0,05	0,2
6-5	13	133
6-6	7	48
6-7	19	206
7	8	113
8	50	813
9-1	0,2	5
9-2	0,3	9
9-3	0,8	21
9-4	0,1	2
9-5	0,2	6
9-6	0,8	3
9-7	0,5	2
9-8	0,3	3
9-9	0,4	6
9-10	0,2	3
9-11	0,2	3
9-12	0,5	6
9-13	3	138
9-14	0,2	3
9-15	2	13
9-16	0,09	0,6
9-17	15	133
9-18	6	101
9-19	6	146
9-20	0,1	1
9-21	0,3	0,8
9-22	0,7	2
9-23	0,4	10
9-24	0,2	0,7
9-25	0,3	0,7
9-26	0,4	7
9-27	0,4	7
9-28	1	24

ES 2 670 878 T3

9-29	0,1	3
9-30	0,2	5
9-31	1	33
9-32	0,3	8
9-33	0,2	6
9-34	0,5	4
9-35	1	16
9-36	0,9	21
9-37	0,2	3
9-38	0,3	3
9-39	7	348
9-40	0,7	11
9-41	6	201
10-1	0,1	0,7
10-2	0,5	4
10-3	0,06	0,6
10-4	0,4	29
10-5	0,2	21
10-6	0,8	71
10-7	0,2	4
10-8	0,7	21
10-9	0,4	15
11-1	0,03	0,5
11-2	0,01	0,6
12-1	1	37
12-2	0,2	3
12-3	2	42
12-4	0,8	3
12-5	0,8	7
12-6	0,4	15
12-7	0,1	2
13-1	3	139
13-2	13	1009
13-3	8	466
13-4	4	183
13-5	15	903
13-6	26	179
13-7	8	210
13-8	9	176
13-9	10	186
13-10	6	178
13-11	5	126
13-12	1	16
14	10	38
15-1	148	1481
15-2	51	1104

ES 2 670 878 T3

15-3	341	1050
15-4	41	958
15-5	14	293
15-6	85	1481
15-7	127	1481
15-8	161	1481
15-9	644	1481
15-10	31	841
15-11	13	182
18	0,1	10
19	162	870
20	358	1481
21-1	6	46
21-2	3	11
21-3	79	234
21-4	29	243
21-5	46	314
21-6	3	55
21-7	11	135
21-8	89	1298
21-9	15	319
21-10	8	78
21-11	0,3	6
21-12	7	128
21-13	24	297
21-14	18	224
21-15	12	242
21-16	69	842
21-17	19	208
21-18	2	73
21-19	35	460
21-20	10	105
21-21	3	44
21-22	72	888
21-23	0,8	13
21-24	120	1053
21-25	83	747
21-26	0,7	11
21-27	36	809
21-28	39	453
21-29	21	400
22-1	30	447
22-2	0,2	5
22-3	1	57
22-4	74	1180
22-5	6	70

ES 2 670 878 T3

22-6	6	211
22-7	0,3	13
22-8	0,1	6
22-9	0,06	2
22-10	0,07	3
22-11	0,1	4
22-12	124	>1496
22-13	3	39
22-14	0,6	28
22-15	1	18
22-16	5	122
22-17	17	503
22-18	2	72
22-19	0,7	25
22-20	2	31
22-21	0,7	41
22-22	0,4	13
22-23	0,1	6
22-24	100	>1496
22-25	6	208
22-26	6	117
22-27	6	157
22-28	3	73
22-29	2	37
22-30	86	>1496
22-31	1	47
22-32	2	83
22-33	2	81
22-34	8	163
22-35	6	145
22-36	2	97
22-37	88	>1496
22-38	0,2	5
22-39	0,2	14
22-40	23	582
22-41	18	641
22-42	18	582
22-43	1	64
22-44	5	22
22-45	2	34
22-46	3	95
22-47	6	100
22-48	2	73
22-49	2	29
22-50	0,6	16
22-51	0,4	9

ES 2 670 878 T3

22-52	1	25
22-53	4	87
22-54	1	28
22-55	4	53
22-56	2	46
22-57	14	280
22-58	4	128
22-59	0,2	7
22-60	0,1	6
22-61	0,4	10
22-62	0,9	33
22-63	0,5	20
22-64	4	156
22-65	1	16
22-66	2	82
22-67	1	68
22-68	0,1	8
22-69	0,2	9
22-70	0,04	1
22-71	0,1	4
22-72	0,3	13
23	4	105
24-1	10	59
24-2	41	917
25	0,08	2
26	0,4	5
27-1	0,3	2
27-2	0,3	6
27-3	1	16
27-4	3	85
27-5	50	235
28	4	74
29	2	96
29-A	1	40
30-1	0,2	8
30-2	0,3	15
30-3	0,8	28
30-4	0,9	33
30-5	4	120
30-6	0,9	38
30-7	0,5	9
30-8	1	72
30-9	0,3	5
30-10	21	745
30-11	0,2	11
30-12	6	71

ES 2 670 878 T3

30-13	0,9	20
30-14	2	30
30-15	1	19
30-16	0,9	38
30-17	3	96
30-18	2	44
30-19	1	37
30-20	8	240
30-21	6	145
30-22	5	123
30-23	2	40
30-24	4	96
30-25	4	120
30-26	0,2	3
30-27	0,07	5
30-28	3	102
30-29	6	249
30-30	1	50
30-31	8	318
30-32	4	88
30-33	2	40
30-34	3	83
30-35	4	71
30-36	1	40
30-37	3	103
30-38	7	156
30-39	2	38
30-40	2	58
30-41	31	336
30-42	41	798
30-43	12	318
30-44	11	318
30-45	3	97
30-46	1	37
30-47	3	103
30-48	4	71
30-49	0,3	18
30-50	2	27
30-51	14	298
30-52	3	76
30-53	11	262
30-54	375	1481
30-55	74	491
30-56	18	373
30-57	14	466
30-58	76	809

ES 2 670 878 T3

30-59	15	336
30-60	39	484
30-61	37	603
30-62	5	102
30-63	11	258
30-64	188	1481
30-65	12	271
30-66	19	353
30-67	108	849
30-68	45	445
30-69	31	671
30-70	21	423
30-71	200	1481
30-72	72	1186
30-73	130	1481
30-74	6	132
30-75	22	221
30-76	74	285
30-77	0,2	9
30-78	0,3	12
31	0,4	8
32	94	510
33-1	2	26
33-2	2	64
34-1	1	16
34-2	5	93
34-3	13	91
34-4	12	70
34-5	13	318
34-6	5	107
34-7	6	94
34-8	14	191
34-9	18	372
34-10	20	318
34-11	12	283
34-12	15	195
34-13	2	44
34-14	0,3	8
34-15	5	194
34-16	2	35
34-17	10	158
34-18	8	137
34-19	11	184
34-20	13	115
34-21	4	63
34-22	6	176

ES 2 670 878 T3

34-23	14	230
34-24	7	84
34-25	28	350
34-26	10	238
34-27	32	448
34-28	92	1049
34-29	387	1481
34-30	35	363
34-31	61	704
34-32	6	166
34-33	153	711
34-34	60	830
34-35	44	248
34-36	42	298
34-37	138	570
34-38	59	542
34-39	0,9	42
34-40	0,1	2
34-41	3	48
34-42	3	96
34-43	11	234
34-44	2	63
34-45	1	46
34-46	2	139
34-47	2	79
34-48	0,3	13
34-49	0,2	9
34-50	0,2	8
34-51	4	37
34-52	4	154
34-53	0,3	15
34-54	0,6	44
34-55	1	28
34-56	2	40
34-57	0,1	9
34-58	0,5	22
34-59	0,2	3
34-60	8	115
34-61	2	38
34-62	1	47
35-1	0,1	5
35-2	0,2	10
35-3	3	35
36-1	5	77
36-2	0,6	10
37-1	2	13

ES 2 670 878 T3

37-2	0,4	3
37-3	1	12
37-4	0,6	2
37-5	0,7	6
37-6	0,3	1
37-7	2	9
37-8	15	35
37-9	0,8	3
37-10	0,7	3
37-11	0,6	2
37-12	3	9
37-13	3	8
37-14	5	24
37-15	0,4	3
37-16	79	366
37-17	95	247
37-18	159	585
37-19	138	463
37-20	105	521
38-1	3	68
38-2	20	628
38-3	10	185
38-4	12	191
38-5	4	214
38-6	2	69
38-7	5	80
38-8	14	428
38-9	38	558
38-10	5	158
38-11	4	78
38-12	128	1435
38-13	21	339
38-14	25	334
38-15	0,9	21
38-16	7	111
38-17	11	149
38-18	7	106
38-19	23	334
38-20	19	326
38-21	7	173
38-22	19	249
38-23	94	1194
38-24	5	179
38-25	18	168
38-26	2	69
38-27	11	162

ES 2 670 878 T3

38-28	6	79
38-29	185	1481
38-30	62	507
38-31	33	656
38-32	4	86
38-33	26	265
38-34	2	28
38-35	8	144
38-36	15	233
38-37	8	114
38-38	13	183
38-39	16	303
38-40	18	279
38-41	13	175
38-42	19	237
38-43	20	322
38-44	0,1	2
38-45	0,1	0,5
38-46	2	59
38-47	0,2	6
39-1	0,09	2
39-2	0,1	3
40-1	272	>1496
40-2	0,5	48
40-1A	6	39
40-3	119	>1496
40-4	102	1333
40-5	449	>1496
40-6	12	365
40-7	7	36
40-8	0,3	6
40-9	12	352
40-10	14	355
40-11	0,2	7
40-12	2	73
40-13	115	>1496
40-14	1	65
40-15	0,08	2
40-16	0,3	18
40-17	0,04	1
40-18	235	>1496
40-19	0,3	10
40-20	1	43
40-21	171	>1496
40-22	4	195
40-23	2	237

ES 2 670 878 T3

40-24	8	184
40-25	63	940
40-26	0,08	5
40-27	8	273
40-28	0,2	32
40-29	0,07	4
40-30	326	>1496
40-31	0,1	2
40-32	12	177
40-33	0,03	0,8
40-34	4	105
40-35	0,8	30
40-36	65	>1496
40-37	16	506
40-38	1	103
40-39	30	760
40-40	0,2	9
40-41	584	>1496
40-42	64	775
40-43	0,3	14
40-44	0,1	0,8
40-45	38	770
40-46	1	60
40-47	215	>1496
40-48	0,4	6
40-49	5	137
40-50	0,1	6
40-51	598	>1496
40-52	0,6	20
40-53	400	>1496
40-54	0,9	24
40-55	13	409
40-56	3	159
40-57	415	>1496
40-58	0,2	7
40-59	0,5	3
40-60	45	758
40-61	0,06	3
40-62	38	832
40-63	0,03	1
40-64	0,05	2
40-65	2	129
40-66	344	>1496
40-67	37	773
40-68	69	981
40-69	9	667

ES 2 670 878 T3

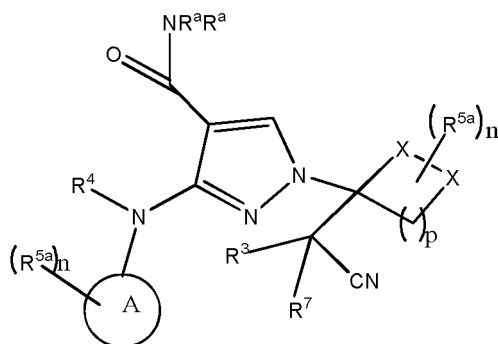
40-70	0,2	9
40-71	24	814
40-72	1	37
40-73	139	>1496
40-74	1	35
40-75	0,2	7
40-76	13	225
40-77	0,7	13
40-78	12	264
40-79	8	133
40-80	14	325
40-81	0,1	5
40-82	26	444
40-84	0,04	3
40-85	0,02	0,2
40-86	0,06	0,6
40-87	13	524
40-88	200	>1496
40-89	13	466
40-90	9	84
40-91	67	323
40-92	0,04	0,2
40-93	166	>1496
40-94	234	>1496
40-95	28	794
40-96	0,09	2
40-97	25	1037
40-98	1	31
40-99	506	>1496
40-100	18	216
40-101	18	276
40-102	0,05	1
40-103	0,1	3
40-104	0,2	11
40-105	0,08	1
40-106	4	31
40-108	0,09	2
40-109	0,05	0,8
40-110	2	64
41-1	8	218
41-1A	106	>1496
41-1B	4	161
41-2	86	>1496
41-3	1	33
41-4	0,09	2
41-5	10	595

ES 2 670 878 T3

41-6	23	851
41-7	12	468
41-8	0,8	153
41-9	15	440
41-10	0,03	2
41-11	0,08	2
41-12	0,2	9
41-13	86	1004
41-14	45	1419
41-15	0,1	2
41-16	24	912
41-17	46	1392
41-18	0,1	10
41-19	0,3	9
41-20	0,6	17
41-21	11	308
41-22	28	1053
41-23	46	1430
41-24	26	1029
41-25	27	1078
41-26	16	759
41-27	307	>1496
41-28	20	735
42	8	336
43-1	4	13
43-2	18	67
43-3	0,9	5
43-4	0,05	0,1
44-1	155	1481
44-2	16	195
45-1	7	301
45-2	378	1481
46	0,03	0,1
47-3	2	32
47-4	2	83
48-1	1	24
48-2	113	487
49-1	0,6	20
49-2	0,4	22
50-1	1	47
50-2	2	62

REIVINDICACIONES

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



5

I

cada uno de R^a y R^4 se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

A se selecciona entre arilo y heteroarilo; **n** es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; **p** es 2 o 3;

X se selecciona independientemente entre C, N, O y S;

10 cada uno de R^3 y R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno,

alquilo C_{1-10} ,

alqueno C_{2-10} ,

heteroalquilo C_{1-10} ,

arilalquil C_{0-10} alquilo C_{0-10} ,

cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{0-10} ,

heteroarilalquil C_{0-10} ,

20 heterocicloalquil (C_{3-8}) alquilo C_{0-10} ,

y en donde cada uno de R^3 y R^7 se sustituyen independientemente con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{5a} ;

R^{5a} se selecciona entre:

25 halógeno,

alquil C_{1-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

heteroalquil C_{1-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

alqueno C_{2-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

30 arilo C_{0-10} alquil(oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

arilo C_{2-10} alqueno(oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

arilo C_{2-10} alquinoil(oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

cicloalquil C_{3-8} alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

heteroarilalquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

heterocicloalquil (C_{3-8})alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

35 alquil C_{1-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxialquilo C_{0-10} ,

heteroalquil C_{1-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} ,

alqueno C_{2-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} ,

heteroalquil C_{1-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} ,

aril C_{0-10} alquil (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} ,

40 cicloalquil (C_{3-8}) alquil C_{0-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} ,

heteroarilalquil C_{0-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxialquilo C_{0-10} ,

heterocicloalquil (C_{3-8}) alquil C_{0-10} (carbonil) $_{0-1}$ oxi alquilo C_{0-10} , (alquil (C_{0-10})) $_{1-2}$ aminocarboniloxi,

heteroalquil (C_{0-10})aminocarboniloxi,

arilalquil (C_{0-10}) aminocarboniloxi,

45 cicloalquil (C_{3-8}) alquil (C_{0-10}) aminocarboniloxi,

heteroarilalquil (C_{0-10})aminocarboniloxi,

heterocicloalquil (C_{3-8}) alquil (C_{0-10})aminocarboniloxi,

alquil C_{0-10} amino(oxi) $_{0-1}$ carbonilalquilo C_{0-10} ,

heteroalquil (C_{0-10}) amino(oxi) $_{0-1}$ carbonilalquilo C_{0-10} ,

50 cicloalquil C_{3-8} alquil C_{0-10} amino(oxi) $_{0-1}$ carbonilalquilo C_{0-10} ,

arilalquil C_{0-10} amino(oxi) $_{0-1}$ carbonilalquilo C_{0-10} ,

heteroarilalquil C_{0-10} amino(oxi) $_{0-1}$ carbonilalquilo C_{0-10} ,

heterocicloalquil (C_{3-8}) alquil C_{0-10} amino(oxi) $_{0-1}$ carbonilalquilo C_{0-10} ,

alquil C_{1-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ aminoalquilo C_{0-10} ,

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

- heterocicloalquilo (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁carbonilaminoalquilo C₀₋₁₀,
 -CO₂(alquilo C₀₋₁₀),
 -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H,
 Oxo (=O),
 5 alquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 heteroalquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 cicloalquilsulfonilo (C₃₋₈),
 cicloheteroalquilsulfonilo (C₃₋₈),
 heteroarilsulfonilo,
 10 arilsulfonilo,
 aminosulfonilo,
 -SO₂N(alquil C₁₋₆)₁₋₂
 -SO₂alquilo C₁₋₆,
 SO₂CF₃,
 15 -SO₂CF₂H,
 alquilsulfinilo C₁₋₁₀,
 -OSi(alquilo C₁₋₁₀)₃,
 -Si(CH₃)₃,
 amino,
 20 (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂ amino,
 -(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁N(alquil C₀₋₁₀)₁₋₂
 acil C₁₋₄aminoalquilo C₀₋₁₀,
 hidroxilo,
 (alquilo C₁₋₁₀)OH,
 25 alcoxi C₁₋₁₀,
 (alquilo C₁₋₁₀)ciano,
 ciano y
 haloalquilo C₁₋₆; y
 30 en donde dos R⁶ y los átomos a los que están unidos pueden formar opcionalmente un sistema de anillo saturado de 3, 4, 5 o 6 miembros; y
 R⁶ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, hidroxilo,
 (alquilo C₁₋₆), (alcoxi C₁₋₆), (alquilo C₁₋₁₀)OH, halógeno, CO₂H, -(alquil C₀₋₆)CN, -O(C=O)alquilo C₁₋₆, NO₂,
 trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometilo, trifluoroetilo, -N-C(O)O alquilo (C₀₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 heteroalquilsulfonilo C₁₋₁₀, oxo (O=), cicloalquilsulfonilo (C₃₋₈), cicloheteroalquilsulfonilo (C₃₋₈),
 35 heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₁₋₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂CF₃, -
 Si(CH₃)₃, -SO₂CF₂H, alquilsulfinilo C₁₋₁₀, -OSi(alquilo C₁₋₁₀)₃, -O₍₀₋₁₎haloalquilo(C₁₋₁₀), amino(alquilo C₁₋₆)₀₋₂
 y NH₂; con la condición de que el compuesto de fórmula I distinto de:
 1-[3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidín-3-il]-3-({4-[(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)carbonil]fenil}amino)-1H-
 pirazol-4-carboxamida; y
 40 1-[3-(cianometil)-1-(naftaleno-2-ilsulfonil)azetidín-3-il]-3-(fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida.
2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R^a es hidrógeno o metilo.
- 45 3. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en el que R⁴ es hidrógeno o metilo.
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que A se selecciona entre: furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo,
 50 pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzoimidazol, benzopirazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indazolilo, purínilo, quinolizínilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 5,6-dihidropirrolilo[1,2-b]pirazolilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-b]pirrolilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo,
 55 cinolinilo, cromanilo, isocromanilo, tetrahidroquinolinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenczo-1,4-dioxinilo, imidazo(2,1-b)(1,3)tiazol y benzo-1,3-dioxolilo, fenilo, indenilo y naftilo.
5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{5a} se selecciona entre:
- 60 halógeno,
 alquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 alquenil C₂₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 65 arilo C₀₋₁₀ alquil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 arilo C₂₋₁₀ alquenil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

arilo C₂₋₁₀ alquil(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₈)alquil C₀₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 5 alquil C₁₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxialquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil C₁₋₁₀ (carbonil)₀₋₁oxi alquilo C₀₋₁₀, (alquil (C₀₋₁₀))₁₋₂aminocarboniloxi,
 heteroalquil (C₀₋₁₀)aminocarboniloxi, alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil (C₀₋₁₀) amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₈ alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 10 arilalquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₈) alquil C₀₋₁₀ amino(oxi)₀₋₁carbonilalquilo C₀₋₁₀,
 alquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil C₁₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, -CO₂(alquilo C₀₋₁₀),
 15 -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H, Oxo (=O); alquilsulfonilo C₁₋₁₀, heteroalquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 cicloalquilsulfonilo (C₃₋₈), cicloheteroalquilsulfonilo (C₃₋₈), heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, -
 SO₂N(alquilo C₁₋₆)₁₋₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -Si(CH₃)₃,
 (alquil C₀₋₁₀)_{1,2} amino, hidroxil, (alquilo C₁₋₁₀)OH, alquilalcoxi C₀₋₁₀, ciano, (alquil C₁₋₆)ciano y haloalquilo C₁₋₆; en
 donde dos R^{5a} y el átomo al que están unidos pueden formar opcionalmente un sistema de anillo saturado de 4,
 20 5 o 6 miembros y en donde cada R^{5a} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁶.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{5a} se selecciona independientemente entre: *tert*-butiloxicarbonilo,
 flúor, etoxi, metoxi, metilsulfonilo, oxo, metoxicarbonilo, (metilamino)carbonilo, ciano, 2-hidroxipropanilo, hidroxietilo,
 25 acetilo, metilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, metilo, pirazolilo, amino, (trifluorometil)sulfonilo, (difluorometil)sulfonilo,
 hidroximetilo, sulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dimetilaminocarbonilo, trifluorometilo, morfolinilcarbonilo, aminocarbonilo,
 cloro, 1,2,4-oxadiazolilo, ciclobutiloxi, etoxicarbonilo, ciclopropilo, hidroxipropanilo, trifluoroetilo, bromo,
 metoxioxetilo, morfolinilo, isoxazolilo, fenilo, naftalenilo, metilCOOH, trifluoroetilo, piridinilmetilo, bencilo,
 30 cianopropilo, naphthalenilmetilo, ciclohexilmetilo, 1,3-benzodioxolilmetilo, propilo, metilsulfonilo, (2E)-3-fenilprop-2-
 enilo, benzofuranilmetilo, fenilprop-2-enilo, imidazolilmetilo, pirazolilmetilo, imidazo[1,2-a]piridinilmetilo, pirazinilmetilo,
 tiazolilmetilo, 1,3-tiazolilmetilo, tetrahidro-2H-piranilmetilo, pirazolo[1,5-a]piridinilmetilo, pirrolo[2,3-b]piridinilmetilo,
 furanilmetilo, indolilmetilo, ciclobutilmetilo, 1,3-oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, benzoimidazolilmetilo, 4,5-
 dihidroisoxazolilmetilo, feniletilo, 1-feniletilo, 2-fluoroetilo, metilsulfonilo, benciloxicarbonilo, propiloxicarbonilo,
 35 ciclobutiloxicarbonilo, ciclobutilmetiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, tetrahidrofuranoiloxicarbonilo,
 tetrahidropiraniloxicarbonilo, oxetaniloxicarbonilo, oxetanilmetiloxicarbonilo, propiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo,
 ciclopropiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, 2,3-dihidro-1H-indeniloxicarbonilo, piridinilmetiloxicarbonilo,
 morfolinilmetiloxicarbonilo, piperidiniloxicarbonilo, piperazinilmetiloxicarbonilo, piperidinilmetiloxicarbonilo,
 etiloxicarbonilo, ciclopropilmetiloxicarbonilo, naftalenilmetiloxicarbonilo, feniletiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo,
 40 pirrolidinilmetiloxicarbonilo, piridinilmetiloxicarbonilo, piridinilpropiloxicarbonilo, ciclopropilmetiloxicarbonilo, etilcarbonilo,
 (2E)-prop-2-enilcarbonil metilcarbonilo, *tert*-butilcarbonilo, butilcarbonilo, metilcarbonilo, tetrahidrofuranoilcarbonilo,
 piridinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, isoxazolilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, tiofenilcarbonilo, pirrolidinilmetilcarbonilo,
 (1E)-etilenilcarbonilo, fenilcarbonilo, indolilcarbonilo, bencilcarbonilo, naftalenilcarbonilo, quinolinilcarbonilo,
 45 metilcarbonilo, tetrahidrofuranoilmetilcarbonilo, metiletilcarbonilo, pirazolilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo,
 dimetilpropilcarbonilo, isopropilsulfonilo, furanilsulfonilo, *tert*-butilsulfonilo, fenilsulfonilo, imidazolilsulfonilo,
 ciclopropilsulfonilo, naftalenilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, fenilaminocarbonilo, ciclohexilaminocarbonilo,
 metiletilaminocarbonilo, butilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, (1,1,3,3-tetrametilbutil)aminocarbonilo,
 feniletilaminocarbonilo, azetidilino, ciclohexilamino; fenilamino, piridinilamino, tetrahidro-2H-piranilamino,
 50 difluorometilsulfonilo, etilamino, ciclopropilmetilamino, metilamino, bencilamino, amino, *tert*-butilcarbonilo, 1,2,3-
 tiazolilo y tetrahidrofuranoiloxicarbonilo; en donde dos R^{5a} y el átomo al que están unidos pueden formar
 opcionalmente un sistema de anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros y en donde cada R^{5a} está opcionalmente
 sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁶.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo,
 seleccionado entre:

55 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 4-{3-[(4-bromofenil)amino]-4-carbamoil-1H-pirazol-1-il}-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 4-(3-[[3-(1H-benzotriazol-1-ilmetil)fenil]amino]-4-carbamoil-1H-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
 60 *tert*-butilo;
 3-(4-carbamoil-3-[(4-(metilsulfonil)fenil]amino)-1H-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 4-[4-carbamoil-3-({4-[(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)carbonil]fenil}amino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-
 carboxilato de *tert*-butilo;
 4-[4-carbamoil-3-(piridin-4-ilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 3-[4-carbamoil-3-({4-[(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)carbonil]fenil}amino)-1H-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidín-1-
 65 carboxilato de *tert*-butilo;
 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1H-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;

- 1-[3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidina-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidina-3-il]-3-({4-[(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)carbonil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5 1-[1-(cianometil)ciclohexil]-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)ciclohexil]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
3-(4-carbamoil-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)ciclohexanocarboxilato de terc-butilo;
{4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)ciclohexil}carbamato de terc-butilo;
- 10 1-[3-(cianometil)oxetana-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(3-ciano-1-(cianometil)ciclobutil)-3-((4-(metilsulfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
6-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-6-(cianometil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo;
1-[4-(Cianometil)-1-(3,4-dimetoxifenil)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 15 1-[4-(cianometil)-1-(isoquinolina-4-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(quinolina-4-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2-metilpiperidina-4-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(5-fluoropiridina-3-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2-metoxipiridina-4-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 20 1-[4-(cianometil)-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina-2-il]piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[5-(trifluorometil)piridina-3-il]piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil]piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 25 1-[4-(cianometil)-1-[6-(2-hidroxietoxi)piridina-2-il]piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[6-(difluorometoxi)piridina-3-il]piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 30 1-[4-(cianometil)-1-(5,6-dimetilpiridina-3-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[6-(1-metiletoxi)piridina-2-il]piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(6-etoxipiridina-2-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3-ciclopropilfenil)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(6-cianopiridina-2-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 35 1-[4-(cianometil)-1-[5-(difluorometoxi)piridina-2-il]piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(6-metilpiridina-2-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(5-cianopiridina-3-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(6-fluoropiridina-3-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3-metoxipiridina-2-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 40 1-[4-(cianometil)-1-pirimidina-5-il]piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2-metoxipirimidina-5-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-cianofenil)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3-fluorofenil)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 45 1-[4-(cianometil)-1-[6-(trifluorometil)piridina-3-il]piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2-metilpiridina-3-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-piridina-3-il]piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-metilpiridina-2-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 50 1-[4-(cianometil)-1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-metilpiridina-3-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
6-[4-{4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piridina-1-il]piridina-2-carboxilato de metilo;
- 55 1-[4-(cianometil)-1-(6-etoxipiridina-3-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(5-metoxipiridina-3-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-fluorofenil)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-metilfenil)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 60 1-[4-(cianometil)-1-(3,5-difluorofenil)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2-metoxifenil)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(2-fluoro-3-metilfenil)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 65 1-[4-(cianometil)-1-(4-fluoropiridina-2-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(3,4-difluorofenil)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-piridina-4-il]piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(4-metilpirimidina-5-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(5-metilpiridina-3-il)piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-[6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridina-2-il]piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 1-[4-(cianometil)-1-[6-(fluorometil)piridina-2-il]piperidina-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

- 1-[4-(cianometil)-1-(2-fluoropiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(6-metilpiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(6-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
5 1-[4-(cianometil)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
4-(4-carbamoil-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-[4-carbamoil-3-({4-[(1-metiletoxi)carbonil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
10 *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[[3-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
terc-butilo;
4-(3-[[3-(1*H*-benzotriazol-1-ilmetil)fenil]amino]-4-carbamoil-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
2,2,2-trifluoroetilo;
1-[4-(cianometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il]-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
15 4-[4-carbamoil-3-[(2-cianopirimidin-5-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(1-cianoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-[4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-[ciano(ciclopropil)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-
butilo;
4-[4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
20 1-[4-(cianometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[8-(cianometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[8-(cianometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(4-(cianometil)tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(4-(cianometil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
25 4-[4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[[4-(metoxicarbonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-
butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-[4-(aminocarbonil)-3-({4-[(metilamino)carbonil] fenil}amino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato
30 de *terc*-butilo;
4-[4-carbamoil-3-[(4-cianofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
terc-butilo;
4-(4-carbamoil-3-(6-(1-hidroxietil)piridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-
35 butilo;
4-(4-carbamoil-3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenilamino) -1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-
butilo;
4-(4-carbamoil-3-(4-(1-hidroxietil)fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(3-(4-acetilfenilamino)-4-carbamoil-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
40 4-(4-carbamoil-3-[[4-(trifluoroacetil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-[4-carbamoil-3-[(6-cianopiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[[4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
terc-butilo;
4-[3-[(2-aminopiridin-4-il)amino]-4-carbamoil-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
45 4-[4-carbamoil-3-({4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
terc-butilo;
4-[4-carbamoil-3-({4-[(difluorometil)sulfonil]fenil}amino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
terc-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(2-metilpiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
50 4-(4-carbamoil-3-[[2-(hidroximetil)piridin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-
butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(4-sulfamoilfenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[[4-(dimetilsulfamoil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-
55 butilo;
4-(4-carbamoil-3-[[4-(dimetilcarbamoil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-
butilo;
4-(4-carbamoil-3-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-
butilo;
60 4-(4-carbamoil-3-[[3-fluoro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-
carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
terc-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(4-ciano-3-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
65 4-(4-carbamoil-3-[(2-carbamoilpiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-
butilo;

- 4-(4-carbamoil-3-[(3,4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 5 4-(4-carbamoil-3-[(2,6-dicloropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 10 4-(4-carbamoil-3-[(2-cianopiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-[4-carbamoil-3-(piridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(5-cloropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[[6-(ciclobutiloxi)piridin-3-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo;
- 15 4-(4-carbamoil-3-[[6-(ciclobutilpiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo;
4-(4-carbamoil-3-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo;
- 20 4-(4-carbamoil-3-[[6-(ciclopropilpiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo;
4-(4-carbamoil-3-[(2-ciclopropilpiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo;
- 25 4-(4-carbamoil-3-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
4-(4-carbamoil-3-(4-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
- 30 4-(4-carbamoil-3-(6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
4-(3-(3-(1*H*-pirazol-3-il)fenilamino)-4-carbamoil-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
- 35 4-(4-carbamoil-3-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
4-(4-carbamoil-3-(5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
- 40 4-(4-carbamoil-3-(piridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
4-(4-carbamoil-3-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
- 45 4-(4-carbamoil-3-[(5-cloropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
4-(4-carbamoil-3-[[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
- 50 4-(4-carbamoil-3-[[6-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
4-(3-[(3-bromofenil)amino]-4-carbamoil-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 55 4-(4-carbamoil-3-[[4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(3,5-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 60 4-(4-carbamoil-3-[[6-(morfolin-4-il)ftal-3-il]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 65 4-[4-carbamoil-3-(piridazin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(pirimidin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-(6-metilpiridin-2-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(piridin-2-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-(5-fluoropiridin-2-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-(4-fluoropiridin-2-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-(piridazin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 60 4-(4-carbamoil-3-(pirazin-2-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-(6-metilpirazin-2-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(6-metoxipiridin-2-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-(2,6-dimetilpirimidin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 65 4-(4-carbamoil-3-(6-metilpirimidin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[(5-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-carbamoil-3-[[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de

terc-butilo;

- 4-(4-carbamoil-3-[(4'-clorobifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(4'-fluorobifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-[3-(bifenil-3-ilamino)-4-carbamoil-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 5 4-(4-carbamoil-3-[(4'-metoxibifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(4'-hidroxibifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(4'-metilbifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(2'-metilbifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(3'-clorobifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 10 4-(4-carbamoil-3-[(3-naftalen-2-ilfenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(2'-fluorobifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-carbamoil-3-[(2'-hidroxibifenil-3-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 ácido [4-({1-[1-(*terc*-Butoxicarbonil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-4-carbamoil-1*H*-pirazol-3-il}amino)fenil]acético;
 1-[3-(cianometil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 15 1-[3-(cianometil)-1-metilazetidín-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(bifenil-4-ilmetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(3-cianobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(4-cianobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 20 1-[4-(cianometil)-1-(3-cianopropil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(2-clorobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(4-metilbencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(naftaleno-1-ilmetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 25 1-[1-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(3-hidroxibencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(1-[4-(acetilamino)bencil]-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-[(6-metoxinaftalen-2-il)metil]piperidin-4-il)-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(2,6-diclorobencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 30 1-[4-(cianometil)-1-[3-(metilsulfanil)propil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(2-etoxibencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-[(2*E*)-3-fenilprop-2-en-1-il]piperidin-4-il)-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-[4-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il)-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 35 1-[1-(1-benzofuran-2-ilmetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(4-propilbencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(2,6-difluorobencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-[4-(1-metiletil)bencil]piperidin-4-il)-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 40 1-[4-(cianometil)-1-(3-fenilprop-2-in-1-il)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(2,3,6-trifluorobencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-[4-(1-metiletoxi)bencil]piperidin-4-il)-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(3,4-dimetilbencil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 2-({4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-il}metil)benzoato de metilo;
 45 1-(4-(Cianometil)-1-((1-etil-1*H*-imidazol-2-il)metil)piperidin-4-il)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazol-4-
 carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-[4-metil-1*H*-imidazol-2-il]metil]piperidin-4-il)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-
 50 carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(1*H*-pirazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-bencil-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-bencil-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 55 1-[4-(cianometil)-1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(imidazol[1,2-*a*]piridin-2-ilmetil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-
 60 carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(1*H*-pirazol-5-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-[2-metil-1,3-tiazol-5-il]metil]piperidin-4-il)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-
 carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-[(2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-
 65 4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(pirazol[1,5-*a*]piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-

- carboxamida;
- 1-[1-(4-cianobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 1-[4-(cianometil)-1-(3-hidroxiobencil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 5 1-[1-(4-clorobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 1-[1-(2-cianobencil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 1-(4-(cianometil)-1-(1-feniletil)piperidin-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 1-(4-(cianometil)-1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 1-[4-(cianometil)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 1-(4-(cianometil)-1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 10 1-[4-(cianometil)-1-pirimidin-4-ilpiperidin-4-il]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
- 4-(4-carbamoil-3-(4-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de metilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(4-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo;
- 15 4-(4-carbamoil-3-[(4-(metilsulfonil)fenil]amino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de metilo;
- 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de bencilo;
- 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de metilo;
- 4-[4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-metoxi-1,1-dimetiletilo;
- 20 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;
- 25 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclobutilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclobutilmetilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (2,2-difluorociclopropil)metilo;
- 30 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (1-metilciclopropil)metilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1.3-difluoropropan-2-ilo;
- 35 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (trimetilsilil)metilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoro-3-hidroxiopropilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1-ciclopropiletilo;
- 40 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (1-hidroxiciclopropil)metilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(4-fluorofenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo;
- 45 4-(4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;
- 50 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de oxetan-3-ilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclopropilmetilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (3-metiloxetan-3-il)metilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo;
- 55 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilmetilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1-metoxipropan-2-ilo;
- 60 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-metoxipropilo;
- 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo;
- 4-(4-carbamoil-3-(4-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de oxetan-3-ilo;
- 65 4-(4-carbamoil-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-difluoroetilo;

- 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-metilpropilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclopentilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclohexilo;
5 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato 3-fluorobencilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato 2-fluorobencilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo;
4-carbamoil-1-[4-(cianometil)-1-[[tetrahidrofurano-3-iloxi]carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-2-io;
10 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de piridin-3-ilmetilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de piridin-3-ilmetilo;
4-[4-carbamoil-4-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de piridin-4-ilmetilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-morfolin-4-iletilo;
15 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1-metilpiperidin-4-ilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo;
4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 3,3,3-trifluoropropilo;
20 4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo;
4-(4-carbamoil-4-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-3-ilo;
4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo;
25 4-(4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de ciclopropilmetilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2-fluoroetilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2-metilpropilo;
30 3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de ciclopentilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de bencilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2-naftalen-1-iletilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2-morfolin-4-iletilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo;
35 3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de ciclohexilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2-feniletilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2-metoxietilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato 2-etoxi-2-oxoetilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 3-metoxipropilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo;
40 3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de piridin-3-ilmetilo;
3-[4-carbamoil-4-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de piridin-4-ilmetilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2-piridin-2-iletilo;
45 3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 3-piridin-3-ilpropilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2-metoxibencilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 3-metoxibencilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 3-(dimetilamino)propilo;
3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo;
50 3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo;
3-(4-carbamoil-3-[(4-(metilsulfonil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de ciclopentilo;
3-(4-carbamoil-3-[(4-(metilsulfonil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo;
3-(4-carbamoil-3-[(4-(metilsulfonil)fenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;
55 4-(4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 1-ciclopropiletilo;
4-(4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de 2-hidroxi-1-metiletilo;
60 1-[1-acetil-3-(cianometil)azetidin-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-propanoilpiperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{1-[(2*E*)-but-2-enoil]-4-(cianometil)piperidin-4-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
65 1-[4-(cianometil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[4-(cianometil)-1-pentanoilpiperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

- 1-[4-(cianometil)-1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(tetrahidrofurano-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(fenilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 5 1-[4-(cianometil)-1-(piridin-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(piridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(piridin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(pirazin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(5-metilisoxazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 10 1-[4-(cianometil)-1-(ciclohexilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(tiofen-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(2-oxopirrolidin-1-il)acetil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(tiofen-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(2E)-3-piridin-3-ilprop-2-enoil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 15 1-[4-(cianometil)-1-[(4-metoxifenil)carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-[(4-clorofenil)carbonil]-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-[(2-clorofenil)carbonil]-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-[(3-clorofenil)carbonil]-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(1*H*-indol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 20 1-[4-(cianometil)-1-[[4-(dimetilamino)fenil]carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(4-metoxifenil)acetil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(naftaleno-1-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(3,4-dimetoxifenil)carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 25 1-[4-(cianometil)-1-[(3-morfolin-4-ilfenil)carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(bifenil-2-ilcarbonil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[[4-(trifluorometil)fenil]acetil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(4-morfolin-4-ilfenil)carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(quinolin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 30 1-[4-(cianometil)-1-(difenilacetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]carbonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-propanoilazetidid-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-(2,2-dimetilpropanoil)azetidid-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 35 1-[3-(cianometil)-1-(piridin-2-ilcarbonil)azetidid-3-il]-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(tetrahidrofurano-2-ilacetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(2,2-difluoropropanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[3-fluoro-2-(fluorometil)-2-metilpropanoil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 40 1-[4-(cianometil)-1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(2-idroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 45 1-[4-(cianometil)-1-(ciclopropilacetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(2*R*)-2-idroxi-3-metilbutanoil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(2*S*)-2-idroxi-3-metilbutanoil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 50 1-[4-(cianometil)-1-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianoacetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(3-idroxi-3-metilbutanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 55 1-[4-(cianometil)-1-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]carbonil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(1*H*-imidazol-1-ilacetil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(3,3-difluorociclobutil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 60 1-[4-(cianometil)-1-(3,3-dimetilbutanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 65 1-[4-(cianometil)-1-(4,4,4-trifluorobutanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(metilsulfonil)acetil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

1-[4-(cianometil)-1-(2,2-difluorobutanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(1-metilciclobutil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 *H*-pirazol-4-
 carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(3,3-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 *H*-pirazol-
 5 4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(3R)-3-hidroxi-2-butanoil]piperidin-4-il]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-4-il)-3-(4-fluorofenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-4-il)-3-(2-fluoropiridin-4-ilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-4-il)-3-(5-fluoropiridin-3-ilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 10 1-[1-(cianoacetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianoacetil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 15 1-[4-(cianometil)-1-(etil-sulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(furan-2-ilsulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(trifluorometil)sulfonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-[(1-metil-1 *H* imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(bencilsulfonil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 20 1-[4-(cianometil)-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-[(3-metoxifenil)sulfonil]piperidin-4-il)-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-[(3-clorofenil)sulfonil]-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-[(2-clorofenil)sulfonil]-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida
 1-[4-(cianometil)-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 25 1-[1-(bifenil-4-ilsulfonil)-4-(cianometil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(cianometil)-1-(ciclopripsulfonil)piperidin-4-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-(metilsulfonil)azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-(furan-2-ilsulfonil)azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(trifluorometil)sulfonil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 30 1-[3-(cianometil)-1-(fenilsulfonil)azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(bencilsulfonil)-3-(cianometil)azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(3-fluorofenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-(ciclohexilcarbamoil)azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(1-metiletil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 35 1-[3-(cianometil)-1-[(3,4-dimetilfenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(butilcarbamoil)-3-(cianometil)azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(4-metilfenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[[4-(1-metiletil)fenil]carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[[2-(1-metiletil)fenil]carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 40 N-({3-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetid-1-il}carbonil)alaninato de etilo;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2,5-difluorofenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(3-metilfenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2,4,6-trimetilfenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-[(3-cloro-4-metilfenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 45 1-[1-[(4-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(4-cianofenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2,5-dimetilfenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-[(5-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-(propilcarbamoil)azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 50 1-[3-(cianometil)-1-[(2,4-dimetilfenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(3,5-dimetilfenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2-etil-6-metilfenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 55 1-[1-[(2-cloro-6-metilfenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2-metoxi-5-metilfenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(4-etoxifenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2-metilfenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2,4-difluorofenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 60 1-[3-(cianometil)-1-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2-etoxifenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(2,6-dimetilfenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-[(3-acetilfenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[[1(R)-1-feniletil]carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 65 1-[3-(cianometil)-1-[(4-etilfenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[3-(cianometil)-1-[(3-etilfenil)carbamoil]azetid-3-il]-3-(fenilamino)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida;

- 1-{3-(cianometil)-1-[(4-metoxi-2-metilfenil)carbamoil]azetidid-3-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{3-(cianometil)-1-[(3-fluoro-4-metilfenil)carbamoil]azetidid-3-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{3-(cianometil)-1-[(5-fluoro-2-metilfenil)carbamoil]azetidid-3-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{3-(cianometil)-1-[(2-etilfenil)carbamoil]azetidid-3-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
5 1-{1-[(3-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-3-(cianometil)azetidid-3-il}-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{3-(cianometil)-1-[(4-metilfenil)carbamoil]azetidid-3-il}-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{3-(cianometil)-1-[(2,5-difluorofenil)carbamoil]azetidid-3-il}-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(butilcarbamoil)-3-(cianometil)azetidid-3-il]-3-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
10 4-(4-carbamoil-3-(4-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-*N*-isopropilpiperidin-1-carboxamida;
4-(4-carbamoil-3-(4-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-*N*-(4-cianofenil)piperidin-1-carboxamida;
4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-*N*-(1-metiletil)piperidin-1-carboxamida;
15 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-*N*-(4-cianofenil)piperidin-1-carboxamida;
3-((4-clorofenil)amino)-1-(1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidid-1-il)ciclohexil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidid-1-il)ciclohexil]-3-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(cianometil)-4-(ciclohexilamino)ciclohexil)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{1-(cianometil)-4-[(3-fluorofenil)amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
20 1-[1-(cianometil)-4-(piridin-2-ilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(piridin-3-ilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-[(4-hidroxifenil)amino]ciclohexil]-3-((4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
25 1-[1-(cianometil)-4-(piridin-3-ilamino)ciclohexil]-3-((4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(piridin-3-ilamino)ciclohexil]-3-((4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(cianometil)-4-[(2,5-difluorofenil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{4-[(2-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
30 1-[1-(cianometil)-4-(piridin-2-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(cianometil)-4-[(3-hidroxifenil)amino]ciclohexil)-3-((4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(cianometil)-4-[metil(fenil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(cianometil)-4-[(3-fluorofenil)amino]ciclohexil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
35 1-(1-(cianometil)-4-[(2-fluorofenil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(cianometil)-4-[(4-fluorofenil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(cianometil)-4-[(4-fluorofenil)amino]ciclohexil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(cianometil)-4-[(3,4-difluorofenil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
40 1-[1-(cianometil)-4-(piridin-2-ilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(ciclohexilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(cianometil)-4-[(2-fluorofenil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{4-[(2-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)ciclohexil]-3-((4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
45 1-[1-(cianometil)-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(ciclohexilamino)ciclohexil]-3-((4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{4-[(3-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
50 1-[1-(cianometil)-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclohexil]-3-((4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(cianometil)-4-[(2-hidroxifenil)amino]ciclohexil)-3-((4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-{1-(cianometil)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
55 1-(1-(cianometil)-4-[metil(fenil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(cianometil)-4-[(3,4-difluorofenil)amino]ciclohexil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(cianometil)-4-[(3,4-difluorofenil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(cianometil)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
60 1-[1-(cianometil)-4-(piridin-3-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(cianometil)-4-[(4-fluorofenil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
1-[1-(cianometil)-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclohexil]-3-((4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
65 1-[1-(cianometil)-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)ciclohexil]-3-((4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino)-1*H*-pirazol-4-

- carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(3-hidroxifenil)amino]ciclohexil}-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{4-[(4-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 5 1-{4-[(3-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(4-fluorofenil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(2-hidroxifenil)amino]ciclohexil}-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 10 1-{1-(cianometil)-4-[(2,5-difluorofenil)amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(ciclohexilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{4-[(4-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{4-[(4-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 15 1-{1-(cianometil)-4-[(3-fluorofenil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(ciclohexilamino)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(2-fluorofenil)amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(4-hidroxifenil)amino]ciclohexil}-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 20 1-{1-(cianometil)-4-[(2-fluorofenil)amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{4-[(4-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{4-[(3-clorofenil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(2,5-difluorofenil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 25 1-{1-(cianometil)-4-[(3-fluorofenil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 30 1-{1-(cianometil)-4-[(2-hidroxi)etil]amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(ciclopropilmetil)amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(2-metoxietil)amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 35 1-[1-(cianometil)-4-{metil[2-(metilsulfonil)etil]amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(3-metoxiazetidina-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(piridin-3-ilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 40 1-[1-(cianometil)-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(metilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(2-fluoroetil)amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-azetidina-1-il-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(3-metoxiazetidina-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 45 1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidina-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(fenilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil}-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil}-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 50 1-[1-(cianometil)-4-(fenilamino)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(fenilamino)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil}-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 55 1-[1-(cianometil)-4-(1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidina-1-il)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 60 1-{1-(cianometil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(3-metoxiazetidina-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(fenilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{4-[(4-cianobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 65 1-{1-(cianometil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil}-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-

carboxamida;

- 1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidín-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil}-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(fenilamino)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 5 1-[1-(cianometil)-4-(fenilamino)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidín-1-il)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidín-1-il)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(1-(cianometil)-4-[(2,2-difluoroetil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 10 1-[1-(cianometil)-4-(3-fluoroazetidín-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[cis-4-(bencilamino)-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(1-(cianometil)-4-[(2,4-difluorobencil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-amino-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 15 1-{1-(cianometil)-4-[(2,4-difluorobencil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(1-(cianometil)-4-[(3-hidroxibencil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-[(4-cianobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(2-hidroxibencil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(ciclohexilmetil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 20 1-[4-[(4-clorobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-[(2-clorobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(2-fluorobencil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(1-(cianometil)-4-[(4-fluorobencil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(1-(cianometil)-4-[(piridin-4-ilmetil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 25 1-[4-[(3-cianobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-[(4-clorobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-[(2-clorobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(1-(cianometil)-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 30 1-(1-(cianometil)-4-[(3-fluorobencil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-[(3-clorobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(1-(cianometil)-4-[(2-fluorobencil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(piridin-3-ilmetil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-[(3-clorobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 35 1-(1-(cianometil)-4-[(3-fluorobencil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-{1-(cianometil)-4-[(4-fluorobencil)amino]ciclohexil}-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(1-(cianometil)-4-[(4-hidroxibencil)amino]ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-[(2-cianobencil)amino]-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[4-(bencilamino)-1-(cianometil)ciclohexil]-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 40 1-(1-(cianometil)-4-(3-fluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-(2,2-difluoropropanoil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(cianometil)-1-(2,2-difluoropropanoil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 45 1-(4-(cianometil)-1-(2,2-difluoropropanoil)-3-fluoropiperidin-4-il)-3-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-[1-(cianometil)-4-(4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil]-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 1-(1-(cianometil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]ciclohexil)-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 2,2-difluoroetil 4-(4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il)-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato;
 50 1-(4-amino-1-(cianometil)ciclohexil)-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 4-amino-1-(cianometil)ciclohexil)-3-[(4-[(difluorometil)sulfonil]fenil)amino]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
 4-[4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-[4-carbamoil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-[4-carbamoil-3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de
 55 tetrahidrofurano-3-ilo; y
 4-[4-carbamoil-3-[(4-fluorofenil)amino]-1*H*-pirazol-1-il]-4-(cianometil)piperidin-1-carboxilato de tetrahidrofurano-3-ilo.

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

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