

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 734 048**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2016 PCT/CN2016/080208**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016 WO16173484**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2016 E 16785915 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3290418**

(54) Título: **Inhibidores de Janus cinasas (JAK)**

(30) Prioridad:

29.04.2015 CN 201510213187

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2019

(73) Titular/es:

WUXI FORTUNE PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)
No.2 Rongyang 1st Road, Xishan Economic Zone Wuxi, Jiangsu 214191, CN

(72) Inventor/es:

**WU, HAO;
LI, PENG;
MAO, WEIWEI;
CHEN, SHUHUI;
WANG, FEI y
LI, JIAN**

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 734 048 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de Janus cinasas (JAK)

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una serie de inhibidores de JAK, en particular, a compuestos de Fórmula (I) o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

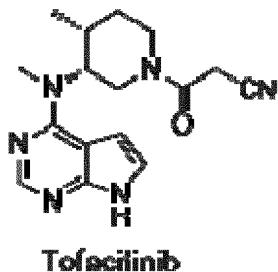
10 Antecedentes de la invención

JAK pertenece a una familia de tirosina cinasas que están implicadas en la inflamación, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplante, enfermedades que implican la alteración de la renovación del cartílago, malformaciones congénitas del cartílago y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL6. La presente invención también proporciona los métodos para la producción de los compuestos, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, los métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que implican inflamación, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplante, enfermedades que implican la alteración de la renovación del cartílago, malformaciones congénitas del cartílago y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IL6 administrando un compuesto de la presente invención.

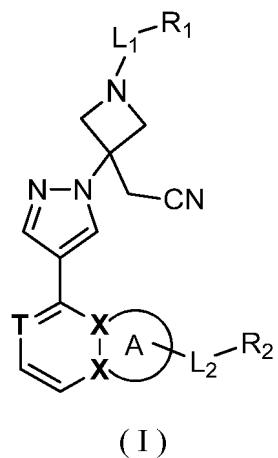
Las Janus cinasas (JAK) son tirosina cinasas citoplasmáticas que transducen la señalización de la citocina desde los receptores de membrana hasta los factores de transcripción STAT. En la técnica anterior se describen cuatro miembros de la familia JAK: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Tras la unión de la citocina a su receptor, los miembros de la familia JAK se autofosforilan y/o se transfosforilan entre sí, seguido por la fosforilación de los STAT y después migran hacia el núcleo para modular la transcripción. La transducción de la señal intracelular JAK-STAT es adecuada para los interferones, la mayoría de las interleucinas, así como una variedad de citocinas y factores endocrinos tales como EPO, TPO, GH, OSM, LIF, CNTF, GM-CSF y PRL (Vainchenker W. et al. (2008)).

La combinación de modelos genéticos y la investigación de inhibidores de JAK de molécula pequeña revelaron el potencial terapéutico de varios JAK. La investigación de la mutación del gen JAK2 es uno de los avances más importantes de la investigación hematológica en los últimos años. En la técnica anterior se desvelan enfermedades mieloproliferativas (MPD), incluyendo la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (ET) y la mielofibrosis idiopática (IMF), que son enfermedades malignas provocadas por las lesiones de un grupo de lesiones de células madre hematopoyéticas. Una mutación puntual de JAK2 (JAK2V617F) en este grupo de enfermedades fue descubierta por los investigadores en 2005, lo que llevó a una nueva era en el diagnóstico y el tratamiento de las MPD. JAK2V617 es una mutación puntual que tiene lugar en el exón v617 en el exón 14, y la valina (V) se sustituye por fenilalanina (F). En la estructura de JAK2, JH1 es el dominio cinasa; y Val617 se localiza en JH2 adyacente a JH1, que es un dominio pseudocinasa, se une a JH1 e inhibe su activación. Las mutaciones V617F provocan que JH2 pierda el efecto inhibidor sobre la actividad JH1 cinasa, lo que lleva a una activación sostenida de JAK2, dando como resultado una proliferación celular potenciada [Kilpivaara O, Levine RL. JAK2 and MPL mutations in myeloproliferative neoplasms: discovery and science. Leukemia. 2008; 22(10):1813-7]. Hay una elevada incidencia de la mutación JAK2V617F en pacientes con policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática. Se determinó por la PCR específica de alelo que, la incidencia de la mutación JAK2V617F en pacientes con policitemia vera fue del 90 %; en pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática fue del 50 %-60 % [Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Lancet. 2005; 365 (9464): 1054-61]. La base molecular de estas enfermedades sin encontrar la mutación JAK2 en pacientes que carecen de la mutación V617F no está clara. En 2007, se descubrió una mutación del exón 12 en pacientes de MPD negativos en JAK2V617F. Esta mutación también puede provocar que JH2 pierda el efecto inhibidor sobre la actividad JH cinasa, lo que proporciona marcadores moleculares y mecanismos genéticos para pacientes negativos en JAK2V617F con enfermedades mieloproliferativas [Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. N Engl J Med 2007;356:459-68]. En condiciones fisiológicas normales, JAK2 media la transducción de la señal de diversas citocinas, incluyendo la eritropoyetina (EPO), trombopoyetina (TPO), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, interleucina 3 y factor de crecimiento, y regula y promueve la proliferación celular. El gen JAK2 desempeña un papel importante en el ajuste de la hematopoyética, y su familia STAT descendente es una familia de proteínas que se unen al ADN. La familia de STAT se acopla con la vía de señalización de JAK fosforilado (vía de señalización JAK-STAT) y desempeña un papel en la regulación de la transcripción. JAK-STAT puede correlacionar directamente las señales extracelulares con la regulación de la expresión génica, iniciar la transcripción y la expresión de genes sensibles, completar el proceso de transducción de la señal de los receptores de citocina tales como el receptor de la eritropoyetina (EPOR) y el receptor de la trombopoyetina (MPL/TPOR), dando como resultado efectos de la proliferación celular.

Tofacitinib es un inhibidor de pan jak, un inhibidor de JAK2 no altamente específico, su fórmula estructural es la siguiente:

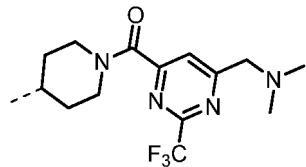
**Breve sumario de la invención**

- 5 Es un objetivo de esta invención proporcionar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



- 10 en la que,

R₁ se selecciona entre H, o se selecciona entre: alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros,



, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R;

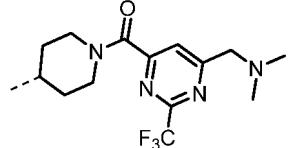
- 15 L₁, L₂ se seleccionan independientemente entre un enlace sencillo, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -C(=O)-, -NHC(=O)-; R₂ se selecciona entre H o se selecciona entre NH₂, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, arilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R'; el anillo A se selecciona entre heteroarilo de 5-6 miembros; X se selecciona independientemente entre N, C;
- 20 T se selecciona entre N o C(R); R se selecciona entre H, halógeno, NH₂, CN, OH o se selecciona entre alquilo C₁₋₃, heteroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, arilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R'; R' se selecciona entre halógeno, OH, CN, NH₂;
- 25 el "hetero" representa heteroátomos o heterogrupos y se selecciona independientemente entre O, S, N, C(=O), S(=O) o S(=O)₂; el número de heteroátomos o de átomos en los heterogrupos se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 o 4.

- En una realización de la invención, R se selecciona independientemente entre H, halógeno, OH, NH₂, CN o se 30 selecciona entre alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R'.

En una realización de la invención, R se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, Me, Et, N(CH₃)₂, NH(CH₃).

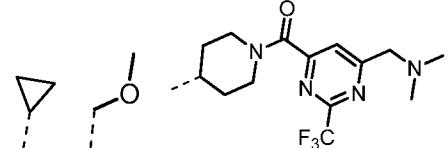
- 35 En una realización de la invención, R₁ se selecciona entre H o se selecciona entre alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆,

heterocicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₃₋, alquil C₁₋₃-S-alquil C₁₋₃₋, alquil C₁₋₃-NH-alquil C₁₋₃₋, alcoxi C₁₋₆,



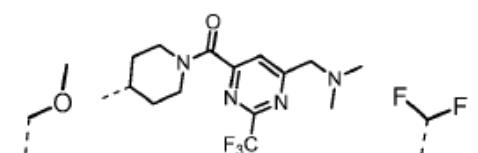
alquilamino C₁₋₃,

En una realización de la invención, R₁ se selecciona entre H o se selecciona entre Me,

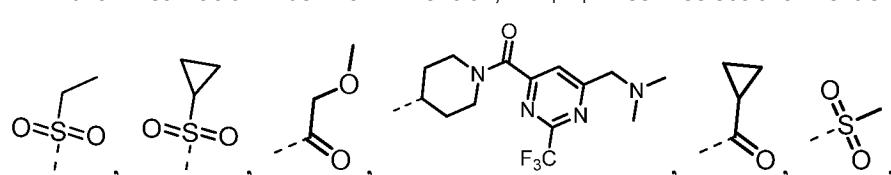


que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R.

En una realización de la invención, R₁ se selecciona entre H, Me, cyclopropyl, ethyl, CF₃,

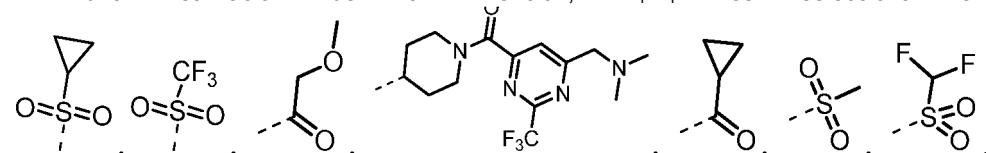


En una realización de la invención, R_{1-L1-} se selecciona entre H o se selecciona entre



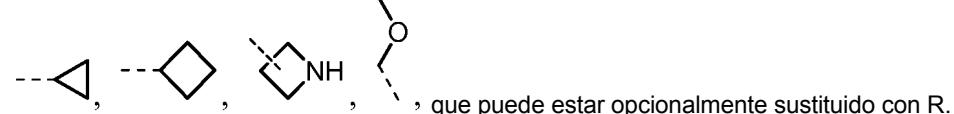
opcionalmente sustituido con R.

En una realización de la invención, R_{1-L1-} se selecciona entre H, methylsulfone,

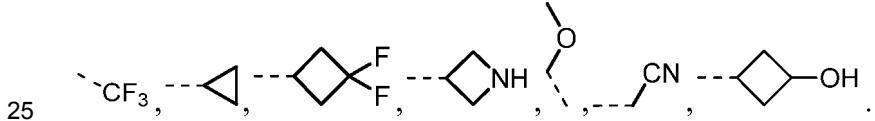


En una realización de la invención, R₂ se selecciona entre H, NH₂ o se selecciona entre alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₃₋, alquil C₁₋₃-S-alquil C₁₋₃₋, alquil C₁₋₃-NH-alquil C₁₋₃₋, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, que puede estar opcionalmente sustituido con R.

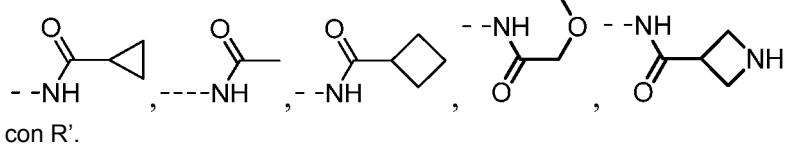
En una realización de la invención, R₂ se selecciona entre H, NH₂ o se selecciona entre Me,



En una realización de la invención, R₂ se selecciona entre H, NH₂,

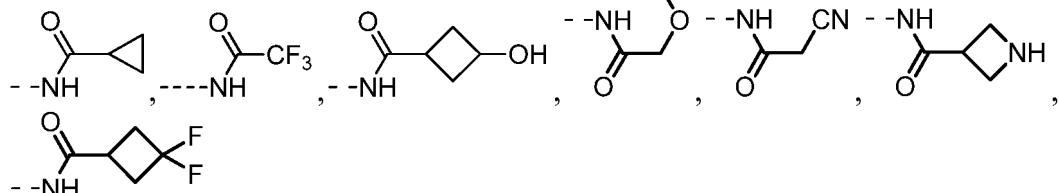


En una realización de la invención, R_2-L_2- se selecciona entre H o se selecciona entre NH_2 ,

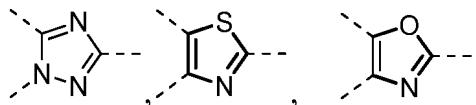


, que puede estar opcionalmente sustituido con R'.

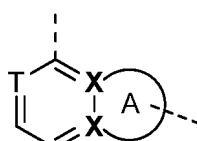
5 En una realización de la invención, R_2-L_2- se selecciona entre H, NH_2 ,



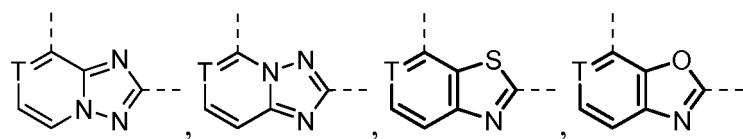
10 En una realización de la invención, el anillo A se selecciona entre 1, 3, 4-triazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo.



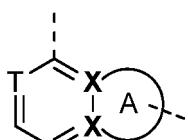
En una realización de la invención, el anillo A se selecciona entre:



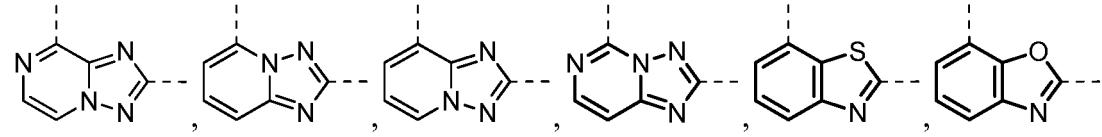
En una realización de la invención, la unidad estructural se selecciona entre:



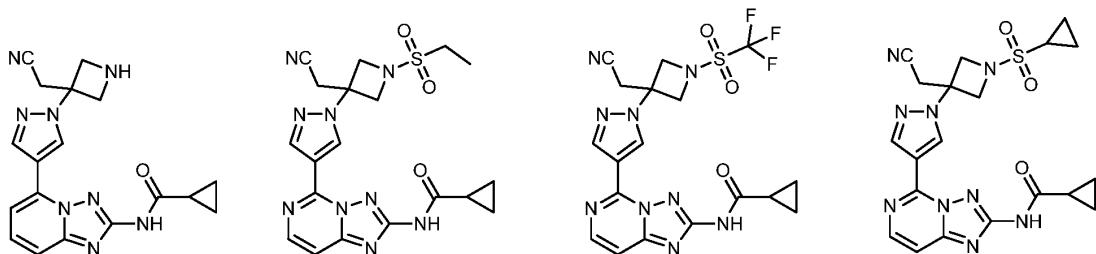
15

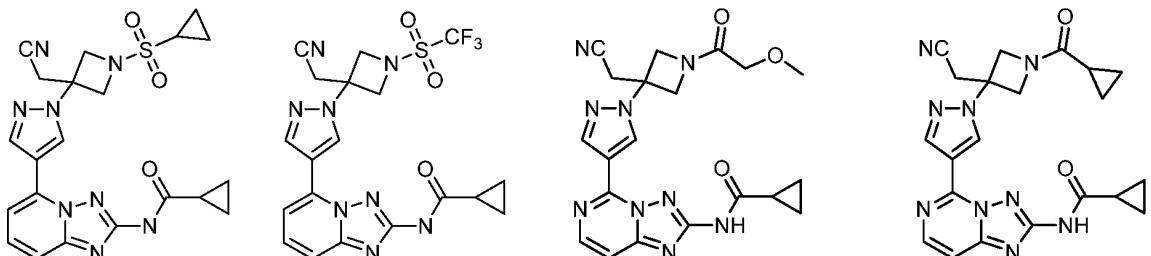
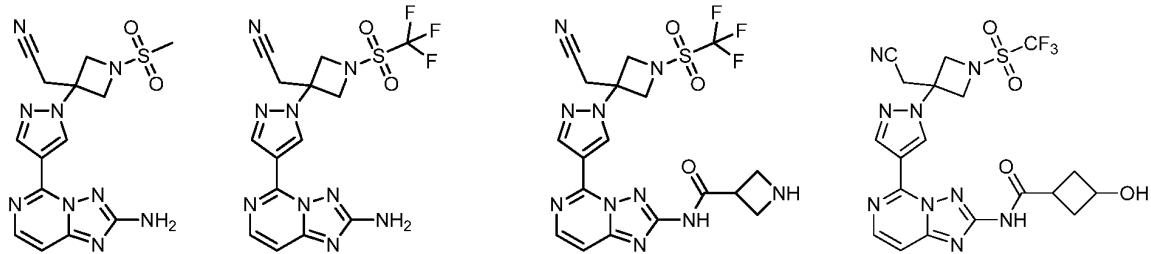


En una realización de la invención, la unidad estructural se selecciona entre:

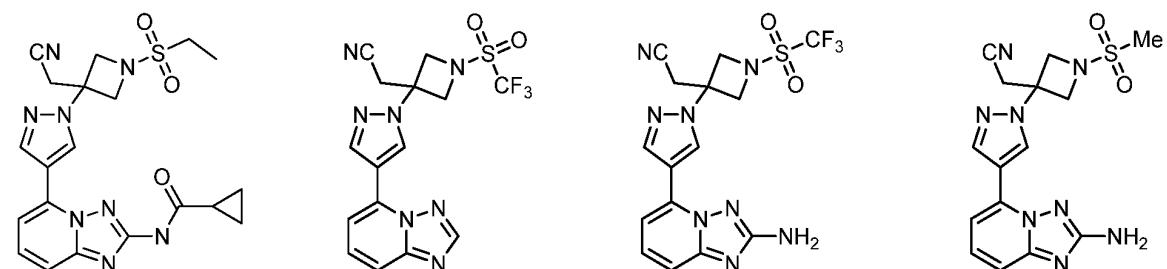
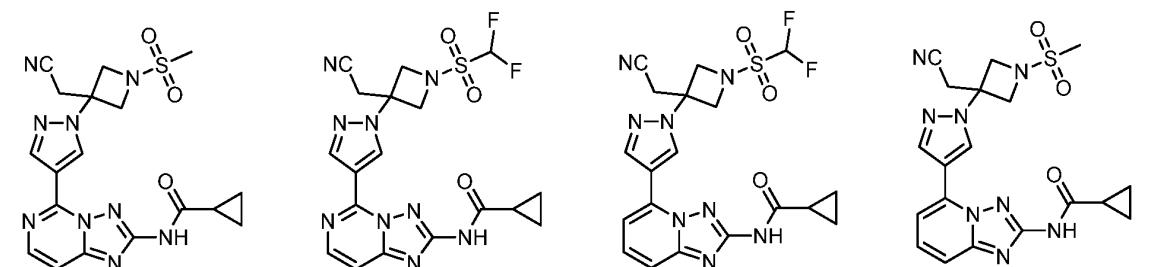


20 El compuesto de la invención se selecciona entre:

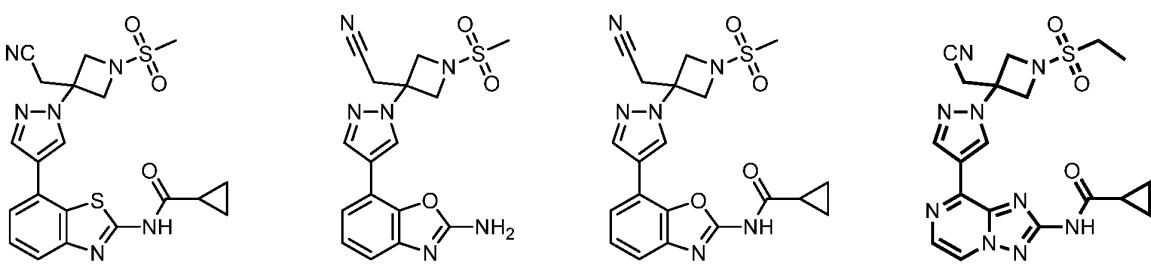
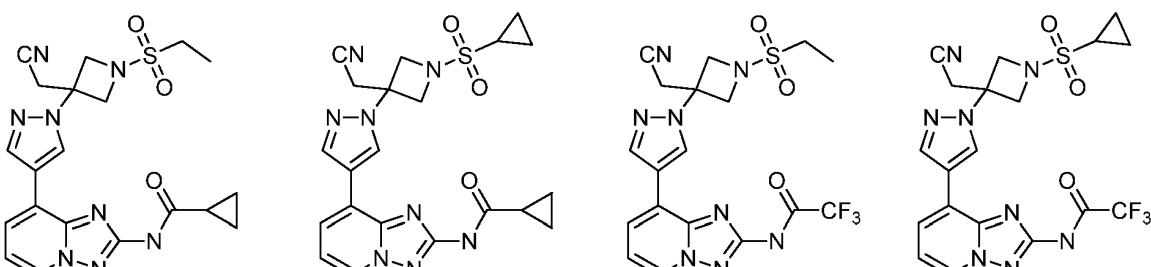


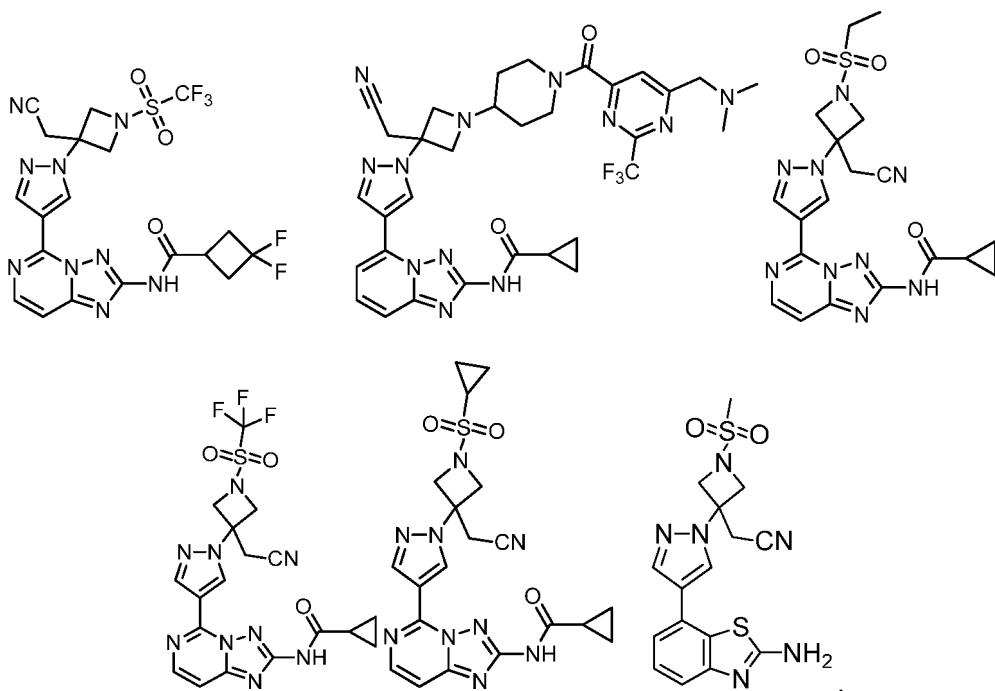


5



10





5 Definiciones

A menos que se especifique otra cosa, los siguientes términos y frases usados en el presente documento se pretende que tengan los siguientes significados. Un término o frase específica no debe considerarse incierta o poco clara sin una definición específica, sino que debe entenderse en sus significados generales. Cuando aparece un nombre comercial en el presente documento, se pretende que se refiera a su genérico correspondiente o su principio activo.

C₁₋₆ se selecciona entre C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; C₃₋₇ se selecciona entre C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇; de 3-7 miembros se selecciona entre 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros y 7 miembros.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea para referirse a estos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales del compuesto de la presente invención, que se preparan a partir de los compuestos que tienen un sustituyente particular descubierto por la presente invención con ácidos o bases relativamente no tóxicas. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de base se pueden obtener poniendo en contacto una cantidad suficiente de la base con la forma neutra de tales compuestos, bien en una solución no diluida o en un disolvente inerte adecuado. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sodio, litio, calcio, amonio, amonio orgánico, magnesio y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácido se pueden obtener poniendo en contacto una cantidad suficiente del ácido con la forma neutra de tales compuestos, bien en una solución no diluida o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las procedentes de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrógenofosfórico, dihidrógenofosfórico, sulfúrico, monohidrógenosulfúrico, hidrídico o fosforoso y similares, así como las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido.

Preferentemente, las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el precursor de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares.

- Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" pertenece a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica convirtiendo un ácido o base existente a su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no de forma limitativa, sales de ácidos inorgánicos u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario habituales de los compuestos parentales formados, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen, aunque no de forma limitativa, las derivadas de sales de ácidos inorgánicos u orgánicos seleccionados de los ácidos 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascóbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroxi, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfánlico, sulfúrico, tánico, tartárico y p-toluenosulfónico.
- Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto parental que contiene un resto ácido o básico por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiada en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de las dos. En general, los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo son los preferidos.
- Además de las formas de sal, los compuestos proporcionados por la presente invención también están en la forma de profármacos. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para convertir los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos se pueden convertir a los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *in vivo*.
- Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que están abarcadas dentro del alcance de la presente invención.
- Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces. Los racematos, diastereómeros, se pretende que todos los isómeros geométricos e isómeros individuales estén abarcados dentro del alcance de la presente invención.
- Las representaciones gráficas de los compuestos racémicos, ambiescalémicos y escalémicos o enantioméricamente puros usados en el presente documento se toman de: Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. A menos que se especifique otra cosa, se utilizan cuñas y líneas discontinuas para indicar la configuración absoluta de un estereocentro. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de simetría geométrica y, a menos que se especifique otra cosa, se pretende incluir ambos isómeros geométricos E y Z. Todos los tautómeros están abarcados por la presente invención también.
- Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma geométrica o estereoisomérica particular. La presente invención tiene en cuenta todos estos compuestos, incluyendo los isómeros cis- y trans, el par de enantiómeros (-)- y (+)-, enantiómeros R- y S-, diastereómeros, isómeros (D)-, isómeros (L)-, las mezclas racémicas de los mismos, así como la mezcla enriquecida de los enantiómeros o de los diastereómeros, que están cubiertos dentro del alcance de esta invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como mezclas de los mismos, se pretende que estén incluidos en esta invención.
- Los enantiómeros R- y S- ópticamente activos y los isómeros (D)- y (L)- pueden prepararse por síntesis quiral o mediante reactivos quirales o por cualquier otra técnica convencional. Si se desea un enantiómero de un cierto compuesto de la presente invención, éste puede prepararse por síntesis asimétrica o por derivación con un auxiliar quiral, en donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Como alternativa, donde la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino o un grupo ácido funcional, tal como carboxilo, las sales diastereoméricas se forman con un ácido o una base ópticamente activa apropiada, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados por medios de resolución bien conocidos en la técnica y la posterior recuperación de los enantiómeros puros. Además, la separación de los enantiómeros y los diastereómeros habitualmente puede realizarse usando cromatografía que usa fase estacionaria quiral y opcionalmente en combinación con un método de derivatización química (por ejemplo, la formación de carbamatos a partir de aminas).
- Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden etiquetarse usando isótopos radioactivos, tales como tritio (³H), yodo 125 (¹²⁵I) o carbono 14 (¹⁴C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, se pretende que estén incluidas

dentro del alcance de la presente invención.

La expresión "vehículos farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier formulación o medio de vehículo capaz de administrar una cantidad de sustancia activa de la presente invención sin interferir con la actividad biológica de la sustancia activa y que no tiene efectos secundarios tóxicos para el hospedador o el paciente.

5 Los vehículos representativos incluyen agua, aceites, vegetales y minerales, base de crema, matriz de loción, matriz de pomada y similares. Estas matrices incluyen agentes de suspensión, adherentes, potenciadores transdérmicos, y similares, cuyas formulaciones son bien conocidas para los expertos en la materia de cosméticos o de medicinas locales. En relación con la información adicional sobre los vehículos, se refiere al contenido en "Remington: The
10 Science and Practice of Pharmacy, 21^a Ed., Lippincott, Williams y Wilkins (2005)" que se incorporan en el presente documento a modo de referencia.

El término "excipiente" generalmente se refiere al vehículo, diluyente y/o medio requerido por la preparación de una composición farmacéutica eficaz.

15 Para el fármaco o el agente farmacológicamente activo, la expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente del fármaco o agente para proporcionar el efecto deseado. Para la dosificación oral en la presente invención, la "cantidad eficaz" de una sustancia activa en la composición se refiere a la cantidad requerida para lograr el efecto deseado cuando se usa en combinación con otra sustancia activa
20 en la composición. La cantidad eficaz variará de un sujeto a otro, en función de la edad y de la condición general del individuo, también en función del agente activo particular. Por tanto, no siempre es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Sin embargo, una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual se puede determinar por un experto en la materia de acuerdo con la experimentación convencional.

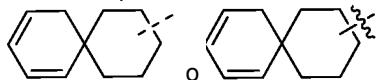
25 Las expresiones "principio activo", "agente terapéutico", "sustancia activa" o "agente activo" se refieren a una entidad química que es eficaz en el tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección diana.

El término "sustituido" significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno del átomo designado está reemplazado con un sustituyente, con la condición de que la valencia del átomo designado sea normal y que la
30 sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando el sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se sustituyen dos átomos de hidrógeno. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que puede estar sustituido o puede estar sin sustituir, a menos que se especifique otra cosa, el tipo y número de sustituyentes opcionalmente pueden usar las bases químicamente disponibles.

35 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R) aparece más de una vez en un constituyente o fórmula de un compuesto, su definición, cada vez que aparece, es independiente. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido hasta con dos grupos R y R en cada caso se selecciona independientemente a partir de la definición de R. Además, solo se permiten las
40 combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

45 Cuando una de las variables se selecciona de un enlace sencillo, esto indica que los dos grupos a los que están unidos están directamente conectados, por ejemplo, cuando L en A-L-Z representa un enlace sencillo, la estructura realmente es A-Z.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se relaciona un sustituyente sin indicar el átomo mediante el cual dicho sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables. Por



ejemplo, la unidad estructural o indica que puede sustituirse en cualquier posición en el grupo ciclohexilo o el grupo ciclohexadieno.

55 Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo generalmente se denominan "sustituyentes alquilo" y pueden ser uno o más de los grupos siguientes seleccionados entre, pero sin limitación: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', halógeno, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', NR'C(O)NR'R''', -NR''C(O)R', -NR'''-C(NR'R'R'')=NR''', NR'''C(NR'R')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)2NR'R'', NR''SO₂R', -CN-, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂ y fluoroalquilo (C₁-C₄) en un número que varía desde cero hasta (2m'+1), en donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. Preferentemente, cada uno de R', R'', R''', R'''' y R''''' se refiere independientemente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo sustituido o sin sustituir, grupos alcoxi o tioalcoxi o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la presente invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente ya que cada uno es grupo R', R'', R''', R'''' y R''''' cuando más de uno de

estos grupos está presente. Cuando R' y R" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R" pretende incluir, pero sin limitación, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Del anterior análisis de los sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos de hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ y similares).

Al igual que los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes arilo y los sustituyentes heteroarilo habitualmente se denominan "sustituyentes arilo" y se seleccionan entre, por ejemplo: -R', -OR', -NR'R", -SR', -halógeno, -SiR'R"R"', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', NR'C(O)NR'R"', -NR"C(O)₂R', -NR'''-C(NR'R"R"')=NR''', NR'''C(NR'R"')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', NR"SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que varía desde cero hasta el número total de valencias en el sistema de anillo aromático; y en donde R', R", R''', R''' y R'''' se seleccionan preferentemente de manera independiente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir. Cuando un compuesto de la presente invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente ya que cada uno es grupo R', R", R''', R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente.

A menos que se especifique otra cosa, dos de los sustituyentes arilo en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo opcionalmente puede sustituirse con un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CRR')_q-U-, en donde T y U se seleccionan independientemente entre -NR-, -O-, CRR'- o un enlace sencillo y q es un número entero de desde 0 hasta 3. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en donde A y B son independientemente -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace sencillo y r es un número entero de desde 1 hasta 4. Opcionalmente, uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede sustituirse con un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo opcionalmente puede sustituirse con un sustituyente de fórmula -(CRR')_s-X-(CR"R"')_d-, en donde s y d son independientemente números de desde 0 hasta 3 y X es -O-, NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR'-. Los sustituyentes R, R', R" y R''' preferentemente se seleccionan de manera independiente entre hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) sustituido o sin sustituir.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se especifique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos tales como "haloalquilo", pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo (C₁-C₄)" pretende incluir, pero sin limitación, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y pentacloroetilo. "Alcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de oxígeno. alcoxi C₁₋₆ incluye los alcoxi de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi y s-pentoxi. "Cicloalquilo" pretende incluir grupos de anillos saturados, tales como ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Cicloalquilo C₃₋₇ incluye los cicloalquilo de C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. "Alquenilo" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada y uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etenilo y propenilo.

Los términos "halo" o "halógeno", como se usan en la presente memoria, se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

A menos que se especifique otra cosa, el término "hetero" significa un heteroátomo o un radical heteroátomo (es decir, un radical atómico que contiene un heteroátomo), que incluye átomos distintos del carbono (C) y el hidrógeno (H) y un radical atómico que contiene dichos heteroátomos, por ejemplo, que incluye oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al), boro (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(C=O)-, -S(=O), -S(=O)₂ y -C(=O)N(H)- opcionalmente sustituido, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- o -S(=O)N(H)-.

A menos que se especifique otra cosa, "ciclo" se refiere a un cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir. El anillo incluye anillo monocíclico, anillo bicíclico, espiro anillo o anillo puenteado. El número de átomos en el anillo habitualmente se define como el número de miembros en el anillo, por ejemplo, "anillo de 5 a 7 miembros" se refiere a la disposición circundante de 5 a 7 átomos. A menos que se especifique otra cosa, el anillo opcionalmente contiene de 1 a 3 heteroátomos. Por lo tanto, la expresión "anillo de 5 a 7 miembros" incluye tales como fenilo, piridilo y piperidinilo. Por otro lado, la expresión "anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros" incluye piridilo y piperidinilo, pero no incluye fenilo. El término "ciclo" también incluye sistema cíclico que contiene al menos un anillo, en el cual cada "ciclo" satisface independientemente la definición anterior.

A menos que se especifique otra cosa, el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable, incluyendo un heteroátomo o un radical heteroátomo, que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado (aromático) y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos cíclicos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; e incluyen

cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado a un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre opcionalmente pueden estar oxidados (NO, y S(O)p). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en donde R es H u otros sustituyentes ya definidos en el presente documento). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier 5 heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El anillo heterocíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno del heterocírculo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterocírculo excede de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se 10 prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterocírculo no sea mayor de 1. Como se usa en el presente documento, la expresión "sistema heterocíclico aromático" o "grupo heteroarilo" pretende indicar un anillo aromático heterocíclico, monocíclico o bicíclico de 5, 6 o 7 miembros o bicíclico de 10 miembros, estable y que consta de átomos de carbono y de 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ciclico seleccionados independientemente entre el grupo que 15 consiste en N, O y S. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en donde R es H u otros sustituyentes ya definidos en el presente documento). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre opcionalmente pueden estar oxidados (NO, y S(O)p). Se observa que el número total de átomos de S y O en el heterocírculo aromático no es más de 1. Los anillos puenteados también están incluidos en la definición de heterocírculo. Un anillo puenteado se forma cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, 20 un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. En el anillo puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Los ejemplos de compuestos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotifuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, 25 benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazalonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, piranilo, isoindolilo, isoindolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, isooxazolilo, hidroxiindolilo, pirimidilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxantinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, 30 tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, isotiazolotienilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro.

40 El término "hidrocarbilo" o su término específico (tal como alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo y similares), por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se especifique otra cosa, una cadena lineal o ramificada o un radical hidrocarburo cíclico o una combinación de los mismos, que pueden estar completamente saturada, mono o poliinsaturada y puede estar mono, di o polisustituida y puede ser monovalente (tal como metilo), divalente (tal como metíleno) o multivalente (tal como meténilo) y puede incluir radicales di y multivalentes, que 45 tienen el número de átomos de carbono designados (es decir C₁-C₁₀ significa de uno a diez carbonos). "Hidrocarbilo" incluye, pero sin limitación, hidrocarburo alifático y aromático. El hidrocarburo alifático incluye hidrocarburo cíclico y lineal, el cual incluye de manera específica, pero sin limitación, alquilo, alquenilo, alquinilo. El hidrocarburo aromático incluye, pero sin limitación, hidrocarburo aromático de 6 a 12 miembros, tal como fenilo, naftilo y similares. En algunas realizaciones, el término "hidrocarbilo" significa un radical de cadena lineal o ramificada o una combinación 50 de los mismos, que pueden estar completamente saturada, mono o poliinsaturada y que puede incluir radicales di y multivalentes. Los ejemplos de radicales hidrocarburo saturados incluyen, pero sin limitación, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, isobutilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopripilmetilo, homólogos e isómeros de, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados 55 incluyen, pero sin limitación, vinilo, 2-propenilo, butenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y homólogos e isómeros superiores.

A menos que se especifique otra cosa, el término "heterohidrocarbilo" o el término específico del mismo (tal como heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heterofenilo y similares), empleado en solitario o junto con otro 60 término, significa, una cadena lineal o ramificada estable o un radical hidrocarburo cíclico o combinaciones de los mismos, que consta de un número de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, el término "heteroalquilo", empleado en solitario o junto con otro término, significa, una cadena lineal o ramificada estable o un radical hidrocarburo cíclico o combinaciones de los mismos, que consta de un número de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una realización representativa, el heteroátomo se selecciona entre el grupo 65 que consiste en B, O, N y S y en donde los átomos de nitrógeno y azufre opcionalmente pueden oxidarse y el heteroátomo de nitrógeno opcionalmente puede cuaternizarse. El heteroátomo o el radical heteroátomo puede

colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo (incluyendo en la posición en la que el grupo hidrocarbilo está unido al resto de la molécula). Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH = CH-O-CH₃, -CH₂-CH = N-OCH₃ y -CH = CH-N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como -CH₂-NH-OCH₃.

A menos que se especifique otra cosa, los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente.

A menos que se especifique otra cosa, los términos "ciclohidrocarbilo" y "heterociclohidrocarbilo" o su término específico (tal como arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo y similares), empleados en solitario o en combinación con otros términos, representan, versiones cíclicas de "hidrocarbilo" y "heterohidrocarbilo", respectivamente. Además, para heterohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo (tal como heteroalquilo, heterocicloalquilo), un heteroátomo puede ocupar la posición en la cual el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de radicales heterocíclicos incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-il, tetrahidrofurano indol-3-il, tetrahidrotien-2-il, tetrahidrotien-3-il, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares.

El término "arilo" significa, a menos que se especifique otra cosa, un sustituyente hidrocarburo poliinsaturado, aromático, que puede estar mono, di o polisustituido y que puede ser monovalente, divalente o multivalente y que puede ser un único anillo o anillos múltiples (tal como de 1 a 3 anillos; en donde al menos un anillo es aromático) que están condensados juntos o enlazados covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos. En una realización ejemplar, el heteroátomo se selecciona entre B, N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo se puede unir al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Ejemplos no limitantes de grupos arilo o heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzoimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo.

El término "arilo" cuando se usa junto con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye anillos tanto de arilo como de heteroarilo tal como se han definido anteriormente. Por lo tanto, los términos "arilalquilo" pretenden incluir aquellos radicales en los cuales un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) incluyendo aquellos grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) está sustituido por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo y similares).

La expresión "grupo saliente" significa un grupo o átomo funcional que puede ser desplazado por otro grupo o átomo funcional mediante una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A modo de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen trifluorometanosulfonato; grupos cloro, bromo y yodo; grupos ésteres sulfónicos, tales como mesilato, tosilato, brosilato, p-toluenosulfonato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

La expresión "grupos protectores" incluye, pero sin limitación "grupo protector de amino", "grupo protector de hidroxilo" y "grupo protector de tiol". La expresión "grupo aminoprotector" significa un grupo protector adecuado para prevenir dichas reacciones en la posición N de un grupo amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo; acilo, por ejemplo, alcano acilo, tal como acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo; alcoxcarbonilo, tal como *terc*-butoxicarbonilo (Boc); aril metoxicarbonilo, tal como benciloxcarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), aril metilo, tal como bencilo (Bn), tritilo (Tr), 1,1-di(4'-metoxifénil) metilo; sililo tal como trimetilsililo (TMS), *terc*-butildimetsililo (TBS) y similares. La expresión "grupo protector de hidroxilo" significa un grupo protector adecuado para prevenir dichas reacciones en un grupo carboxi. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, alquilo, tal como metilo, etilo y *terc*-butilo; acilo, por ejemplo, alcano acilo, tal como acetilo; aril metilo, tal como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), benzidrilo (difenil-metilo, DPM); sililo, tal como trimetilsililo (TMS), *terc*-butildimetsililo (TBS) y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en un número de métodos sintéticos bien conocidos para el experto en la técnica. Los métodos incluyen las realizaciones específicas descritas a continuación; las realizaciones formadas por la combinación con las realizaciones siguientes y otros métodos sintéticos químicos y la sustitución a los mismos métodos bien conocidos para los expertos en la técnica. Las realizaciones preferidas incluyen, pero sin limitación, los ejemplos de la presente invención.

Los disolventes usados en la presente invención están disponibles en el mercado. Y las siguientes abreviaturas se

usan en la presente invención: ag. representa agua; HATU representa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; EDC representa clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; eq. representa equivalente, igual cantidad; CDI representa carbonil diimidazol; DCM representa diclorometileno; EP representa éter de petróleo; DIAD representa azodicarboxilato de diisopropilo; DMF representa N,N-dimetilformamida; DMSO representa dimetilsulfóxido; EtOAc representa acetato de etilo; EtOH representa etanol; MeOH representa metanol; CBz representa bencloxicarbonilo y es un grupo protector de amina; BOC representa *terc*-butoxicarbonilo y es un grupo protector de amino; HOAc representa ácido acético; NaCNBH₃ representa cianoborohidruro sódico; t.a. representa temperatura ambiente; O/N representa durante una noche; THF representa tetrahidrofurano; Boc₂O representa di-*t*-butildicarbonato;

5 TFA representa ácido trifluoroacético; DIPEA representa diisopropiletilamina; TsOH representa ácido p-toluenosulfónico; NFSI representa N-fluoro-N-(bencenosulfonil) bencenosulfonamida; NCS representa 1-cloropirrolidin-2,5-diona; *n*-Bu₄NF representa fluoruro de tetrabutilamonio; iPrOH representa 2-propanol; pf representa punto de fusión; LDA representa diisopropilamida de litio, MsCl representa cloruro de metilsulfonilo; THF representa tetrahidrofurano; Pd(dppf)Cl₂ representa [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II); DBU representa 1,8-diazabiciclo-undec-7-eno; TFA representa ácido trifluoroacético; EtOAc o EA representa acetato de etilo; EDCI representa clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil carbodiimida; DMAP representa 4-dimetilaminopiridina; DIEA representa diisopropilamina; MTBE representa metil *terc*-butil éter; BnBr representa bromuro de bencilo; DAST representa trifluoruro de dietilaminoazufre.

10 Los compuestos se nombran mediante trabajo manual o el software ChemDraw® y los compuestos disponibles en el mercado se usan con el número de catálogo del proveedor.

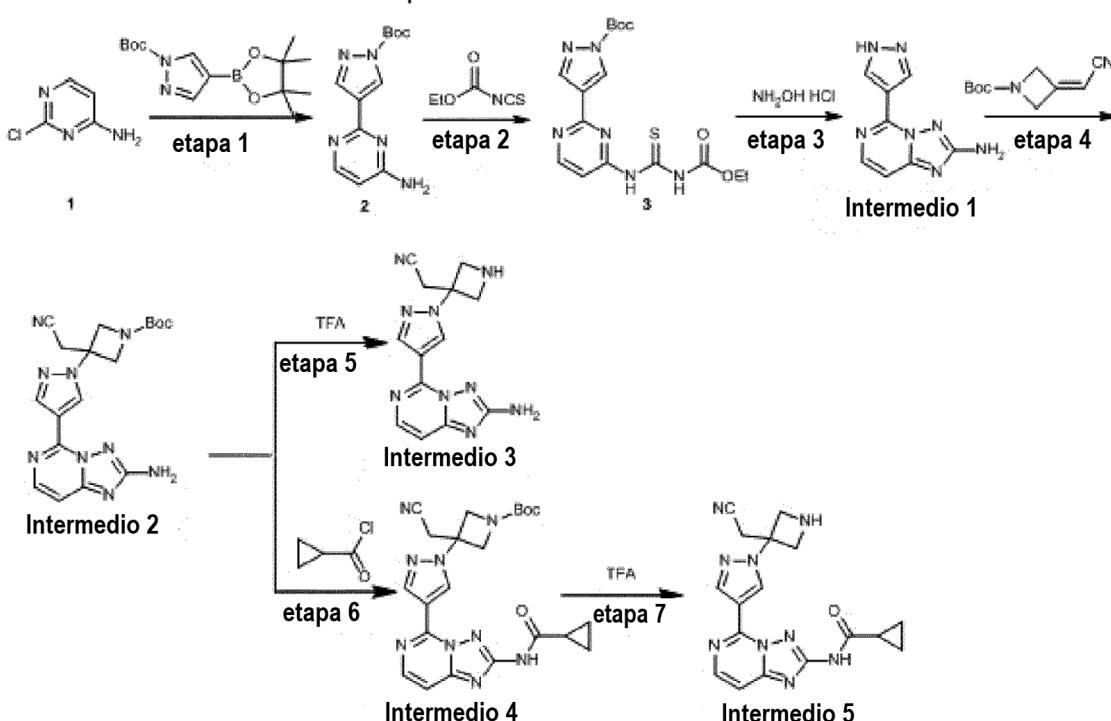
VENTAJAS

15 La selectividad de los compuestos de la presente invención para JAK2 es superior a la de Tofacitinib.

Descripción detallada de las realizaciones

20 30 Preparación de compuestos intermedios

Preparación de los intermedios 1-5



35 Etapa 1: Preparación de 4-(4-amidopirimidinil-2-il) pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (2)

Se disolvieron 2-cloro-4-aminopirimidina (3,0 g, 23,2 mmol), éster 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-carboxílico de *terc*-butilo (8,2 g, 27,8 mmol) y carbonato potásico (9,6 g, 69,5 mmol) en el disolvente mixto de dioxano (30 ml) y agua (5 ml). Despues se añadió Pd(dppf)Cl₂ (1,7 g, 2,3 mmol). Se evacuó y se sustituyó con

nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en un baño de aceite durante 2 horas bajo la protección de nitrógeno y la reacción completa se siguió y se determinó por TLC. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (100 ml) y tetrahidrofurano (100 ml). El filtrado se secó con sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo=2/1~1/1) para dar 4-(4-amidopirimidinil-2-il) pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,50 g, 59,49 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,50 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,92 (s a, 2H), 6,30 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 1,58 (s, 9H). MS (ESI). Calc. para C₁₂H₁₅N₅O₂ [M + H]⁺ 262, encontrado 262.

10 *Etapa 2:* Preparación de 4-(4-(3-(etoxicarbonil)tiourea)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (3)

Al 4-(4-aminopirimidinil-2-il) pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,0 g, 15,3 mmol) disuelto en una solución de tetrahidrofurano (40 ml) y diclorometano (40 ml) se le añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (4,0 g, 30,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 16 horas. Después de que la TLC mostró que la reacción se había completado, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo=10:1~2:1) para dar 4-(4-(3-(etoxicarbonil)tiourea)pirimidinil-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,00 g, 63,25 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,49 (s a, 1H), 12,16 (s a, 1H), 8,78 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (s a, 1H), 4,27 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) Calc. para C₁₆H₂₀N₆O₄S [M + H]⁺ 393, encontrado 393.

Etapa 3: Preparación de 5-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c] pirimidin-2-amina (Intermedio 1)

25 A clorhidrato de hidroxilamina (3,5 g, 50,9 mmol) disuelto en una solución de metanol (50 ml) y etanol (50 ml) se le añadió DIEA (4,0 g, 30,6 mmol). Después de agitar la solución turbia resultante a 26 °C durante 1 hora, se añadió 4-(4-(3-(etoxicarbonil)tiourea)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo. Después, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C mediante reflujo 3 horas y la TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua (20 ml). La precipitación resultante se filtró, se recogió y se secó al vacío para dar 5-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina (1,7 g, 82,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13,53 (s a, 1H), 8,87 (s a, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,10 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H). MS (ESI) Calc. para C₈H₇N₇ [M + H]⁺ 202, encontrado 202.

35 *Etapa 4:* Preparación de 3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il) pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 2)

40 Al intermedio 1 (500 mg, 2,5 mmol) ligeramente disuelto en una suspensión de acetonitrilo (10 ml) se le añadió 3-(cianometileno)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 3,1 mmol) y DBU (756 mg, 4,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 16 horas. Después de que la TLC mostró que la reacción se había completado, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo=1:1~1:3) para dar 3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)pirazol-1il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 81,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,03 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,57 (d, *J*=9,8 Hz, 2H), 4,33 (d, *J*=9,8 Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 1,49 (s, 9H). MS (ESI) Calc. para C₁₈H₂₁N₉O₂ [M + H]⁺ 396, encontrado 396.

Etapa 5: Preparación de 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il) pirazol-1-il]ciclobutilamina-3-il] acetonitrilo (Intermedio 3)

50 Al intermedio 2 (500 ml, 1,3 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (4 ml) a 15 °C y, a esta temperatura, la mezcla se agitó y se hizo reaccionar durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)pirazol-1-il]ciclobutilamina-3-il] acetonitrilo (515 mg, 99,9 % de rendimiento, sal de TFA) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) Calc. para C₁₃H₁₃N₉ [M+H]⁺ 296, encontrado 296.

55 *Etapa 6:* Preparación de 3-(cianometil)-3-[4-2-(ciclopropilcarbonilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]pirazol-1-il] azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 4)

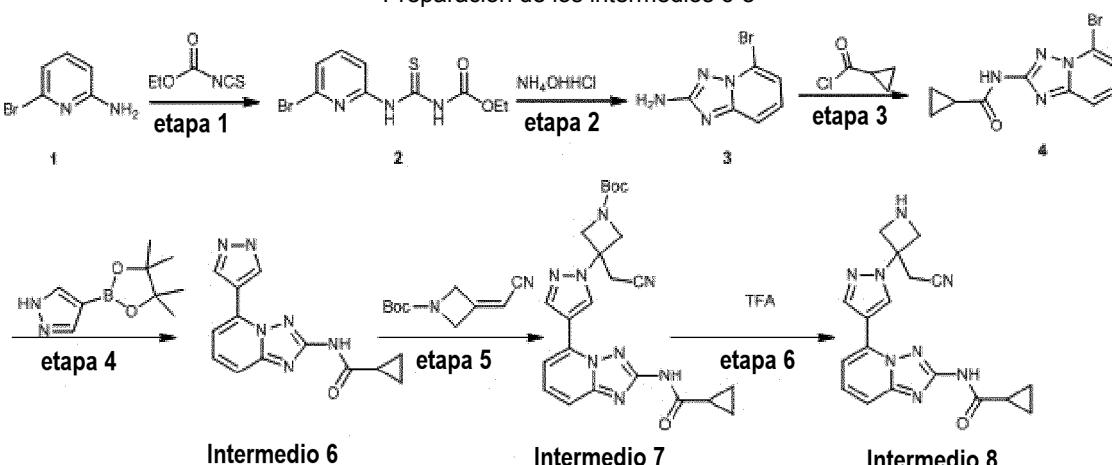
60 A 3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)pirazol-1-il]-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,0 mmol) ligeramente disuelto en una solución turbia de acetonitrilo (8 ml) se le añadió cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico (317 mg, 3,0 mmol) y trietilamina (307 mg, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 16 horas. Después de que la TLC mostró que la reacción se había completado, se formó un producto disustituido según muestra la LC-MS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se añadió metilamina en solución de etanol (27 %~22 %, 3 ml), se agitó a 26 °C durante 0,5 horas. Se formó un producto diana monosustituido según muestra la LC-MS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo=1:1~1:3) para

dar 3-(cianometil)-3-[4-2-(ciclopropilcarbonilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]pirazol-1-il]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (420 mg, 89,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,31 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J=9,5 Hz, 2H), 4,34 (d, J=9,5 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,31 - 1,22 (m, 3H), 1,03 (cd, J=3,7, 7,4 Hz, 2H). MS (ESI) Calc. para C₂₂H₂₅N₉O₃ [M + H]⁺ 464, encontrado 464.

5 *Etapa 7:* Preparación de N-[5-[1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]ciclopropanocarboxamida (Intermedio 5)

10 A 3-(cianometil)-3-[4-2-(ciclopropilcarbonilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]pirazol-1-il]azetidin-1-carboxilato (220 mg, 474,7 umol) disuelto en diclorometano (8 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 2 horas. Después de que la TLC mostró que la reacción se había completado, la mezcla se concentró a presión reducida para dar N-[5-[1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]ciclopropanocarboxamida (280 mg, el producto en bruto se usa directamente en la siguiente etapa) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) Calc. para C₁₇H₁₇N₉O [M + H]⁺ 364, encontrado 364.

Preparación de los intermedios 6-8



20 *Etapa 1:* Preparación de ácido etil-N-[(6-bromo-2-piridil)tiocarbamoil]carbámico (2)

A 6-bromopiridin-2-amina (30 mg, 173,4 mmol) disuelta en diclorometano (400 ml) se le añadió gota a gota isotiocianato de etilo (25,0 g, 190,7 mmol) y la reacción se realizó a 25 °C durante 16 horas. Después de que la TLC mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se destiló a presión reducida. El residuo resultante se agitó usando 200 ml de éter de petróleo durante 30 min, después se filtró. La torta de filtro se recogió y se secó para dar ácido etil-N-[(6-bromo-2-piridil)tiocarbamoil]carbámico (51 g, 96,7 % de rendimiento) en forma de un sólido rojo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,17 (s, 1H), 11,66 (s a, 1H), 8,65 (d, J = 7,54 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 4,22 (c, J = 7,18 Hz, 2H), 1,25 (t, J=7,16 Hz, 3H). MS (ESI) Calc. para C₉H₁₀BrN₃O₂S [M + H]⁺ 304, encontrado 304.

30 *Etapa 2:* Preparación de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (3)

Se disolvieron clorhidrato de hidroxilamina (35,2 g, 503,1 mmol), diisopropiletilamina (54,1 g, 419,3 mmol) en un disolvente mezclado de etanol (500 ml) y metanol (500 ml). Después de agitar a 25 °C durante 1 hora, se añadió ácido etil-N-[(6-bromo-2-piridil)tiocarbamoil] carbámico (51,0 g, 167,7 mmol) y el aire del interior se sustituyó con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C para la reacción durante 3 horas y después se enfrió. Después de que se completara la reacción según la pantalla de control de la TLC, la mezcla de reacción se destiló a presión reducida. El residuo resultante se agitó usando 500 ml de agua durante 10 min, después se filtró. La torta de filtro se recogió y se secó para dar 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (32 g, 85,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,30 - 7,39 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 6,78, 1,76 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H). MS (ESI) Calc. para C₆H₅BrN₄ [M + H]⁺ 215, encontrado 215.

Etapa 3: Preparación de N-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropilcarboxamida (4)

45 A 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (15,00 g, 70,41 mmol) y trietilamina (21,4 g, 211,2 mmol) disueltas en acetonitrilo (150 ml) se les añadió gota a gota cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico (8,8 g, 84,5 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente para la reacción durante 16 horas. Después de que la TLC mostró mediante monitorización que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se destiló a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en una solución alcohólica de metilamina (150 ml), se calentó a

80 °C para la reacción durante 1 hora, se dejó enfriar, se destiló a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en una solución mezclada de agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml) y las capas se separaron y se extrajeron. La fase orgánica combinada se secó con sulfato sódico anhídrico y se filtró y el filtrado se destiló a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo =0~70 %) para dar N-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-il)ciclopropil carboxamida (7,2 g, 56,64 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,20 (s a, 1 H), 7,68 - 7,73 (m, 1 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 1,96 - 2,09 (m, 1 H), 0,82 (d, J = 6,28 Hz, 4 H). MS (ESI) Calc. para C₁₀H₉BrN₄O [M + H]⁺ 282, encontrado 282.

10 *Etapa 4:* Preparación de N-[5-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il] ciclopropan carboxamida (Intermedio 6)

A N-(5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-2-il)ciclopropan carboxamida (3,0 mg, 10,67 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,4 g, 12,9 mmol) y carbonato potásico (3,7 g, 26,7 mmol) disueltos en una solución mixta de dioxano (30 ml) y agua (5 ml), se les añadió Pd(dppf)Cl₂ (260 mg) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 110 °C para la reacción durante 3 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Despues de que la TLC mostró que la materia prima había reaccionado por completo, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se lavó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 mlx3). La fase orgánica combinada se secó con sulfato sódico anhídrico y se filtró y el filtrado se destiló a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo =50-100 %) para dar N-[5-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il] ciclopropan carboxamida (2,1 g, 62,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,37 (s a, 1H), 11,15 (s a, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,57-7,72 (m, 2H), 7,51 (d, J=8,28 Hz, 1H), 2,06 (s a, 1H), 0,78-0,91 (m, 4H). MS (ESI) Calc. para C₁₃H₁₂N₆O [M + H]⁺ 269, encontrado 269.

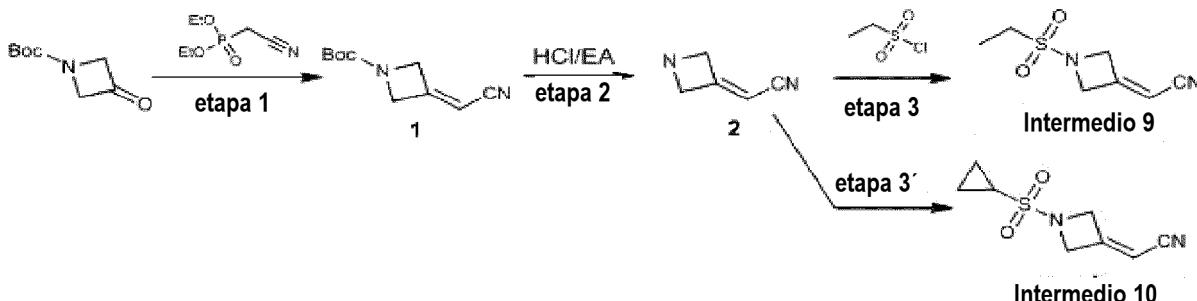
25 *Etapa 5:* Preparación de 3-(cianometil)-3-[4-[2-(ciclopropilcarbonilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-1-il]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 7)

A N-[5-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il] ciclopropan carboxamida (200 mg, 745,5 umol), 3-(cianometileno)azetidin-1-carboxilato (144,8 mg, 745,5 umol), disueltos en acetonitrilo (5 ml), se les añadió DBU (340,49 mg, 2,3 mmol) y reaccionó a temperatura ambiente durante 16 horas. Despues de que la LCMS mostró que el material de partida había reaccionado por completo, la mezcla de reacción se destiló a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en una solución mezclada de agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) y las capas se separaron y se extrajeron. La fase orgánica combinada se secó con sulfato sódico anhídrico y se filtró y el filtrado se destiló a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó a través de TLC preparativa (acetato de etilo puro) para dar 3-(cianometil)-3-[4-[2-(ciclopropilcarbonilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-5-il]pirazol-1-il]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 44,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) Calc. para C₂₃H₂₆N₈O₃ [M + H]⁺ 463, encontrado 463.

40 *Etapa 6:* Preparación de N-[5-[1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]ciclopropan carboxamida (Intermedio 8) (WX00)

A 3-(cianometil)-3-[4-[2-(ciclopropilcarbonilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]pirazol-1-il]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 324,3 umol) disuelto en 5 ml de diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente para la reacción durante 2 horas. Despues de que la LCMS mostró que la reacción había reaccionado por completo, la mezcla de reacción se destiló a presión reducida para dar el producto en bruto de N-[5-[1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il] ciclopropan carboxamida (100 mg) en forma de un aceite de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,16 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 1H), 4,00 (d, J=9,0 Hz, 2H), 3,71 (d, J=9,0 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,13 (s a, 1H), 0,95 - 0,81 (m, 4H). MS (ESI) Calc. para C₁₈H₁₈N₈O [M + H]⁺ 363, encontrado 363.

Preparación de los intermedios 9



55 *Etapa 1:* Preparación de 3-(cianometil)azetidin-1-carbonato de *terc*-butilo (1)

Bajo enfriamiento en baño de hielo, a sodio-hidrógeno (1,2 g, 30,7 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió gota a gota cianometil fosfito de dietilo (5,7 g, 32,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora, después se enfrió a 0 °C. Después se añadió 3-azetidinon-1-carbonato de *terc*-butilo (5,0 g, 29,2 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) gota a gota durante 1 hora. La mezcla se agita a 25 °C para la reacción durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (80 mlx3). La fase orgánica combinada se lavó con agua salada saturada y se secó con sulfato sódico anhidro para dar el producto en bruto de 3-(cianometil)azetin-1-carbonato de *terc*-butilo (5,2 g, 78,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo, el producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 5,38 (t, J=2,5 Hz, 1H), 4,73 - 4,68 (m, 2H), 4,61 (td, J = 2,4; 4,3 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H). MS (ESI) Calc. para C₁₀H₁₄N₂O₂ [M + H]⁺ 195, encontrado 195.

Etapa 2: Preparación de cianuro de 2-(azetin-3-il)metilo (2)

3-(cianometil)azetin-1-carbonato de *terc*-butilo (5,2 g, 26,8 mmol) se empapó con una pequeña cantidad de acetato de etilo (5 ml). Después de agitar bien, se añadió clorhidrato de acetato de etilo (150 ml) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después de que la TLC mostró que la reacción se había completado (éter de petróleo/acetato de etilo =5:1), la suspensión de color amarillo se filtró. El sólido resultante se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo frío (5 mlx2) y se secó al vacío para dar cianuro de 2-(azetin-3-il)metilo (2,8 g, 80,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ = 5,69 - 5,65 (m, 1H), 4,95 (d, J=2,5 Hz, 2H), 4,88 (s a, 2H). MS (ESI) Calc. para C₅H₆N₂ [M + H]⁺ 95, encontrado 95.

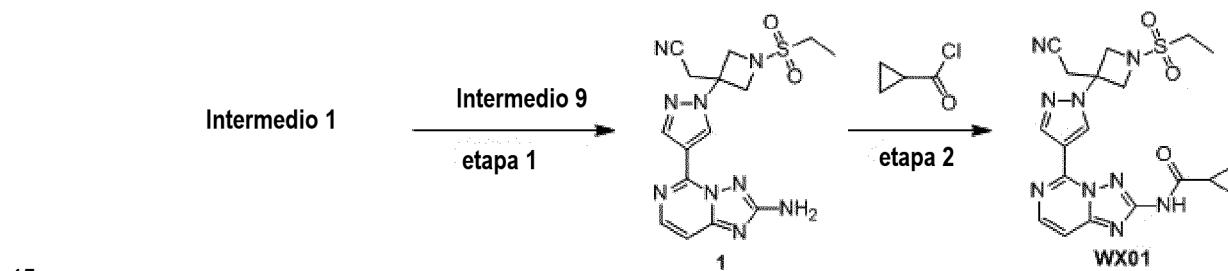
Etapa 3: Preparación de cianuro de 2-(1-(etilsulfonil)azetin-3-il)metilo (Intermedio 9)

A una solución de cianuro de 2-(azetin-3-il)metilo (2,8 g, 21,4 mmol) y DIPEA (8,3 g, 64,3 mmol) en diclorometano (30 ml) se les añadió gota a gota cloruro de etanosulfonilo (4,1 g, 32,1 mmol) a 0 °C bajo la protección de nitrógeno y la temperatura se mantuvo por debajo de 2 °C al caer gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C para reaccionar durante 16 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado (éter de petróleo/acetato de etilo =1:1). Después de que la mezcla de reacción se inactivara con agua, se extrajo con diclorometano (30 mlx2). La fase orgánica combinada se lavó con agua salada saturada (20 mlx2), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se secó por centrifugación. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (diclorometano/acetato de etilo =3/1) para dar cianuro de 2-(1-(etilsulfonil)azetin-3-il)metilo (1,4 g, 33,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 5,50 - 5,41 (m, 1H), 4,79 (d, J=3,0 Hz, 2H), 4,71 (d, J=2,5 Hz, 2H), 3,06 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI) Calc. para C₇H₁₀N₂O₂S [M + H]⁺ 187, encontrado 187.

Etapa 3': Preparación de 2-(1-ciclopropilsulfonilazetidin-3-alquenil)acetonitrilo (Intermedio 10)

El intermedio 10 se preparó en el mismo método que el intermedio 9. El 2-(1-ciclopropilsulfonilazetidin-3-alquenil)acetonitrilo (1,5 g) fue un sólido de color amarillo pálido, MS (ESI) Calc. para C₇H₁₀N₂O₂S [M + H]⁺ 199, encontrado 199.

Ejemplo 1



45

Etapa 1: Preparación de 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)pirazol-1-il]-1-etilsulfonilazetidin-3-il]acetonitrilo (1)

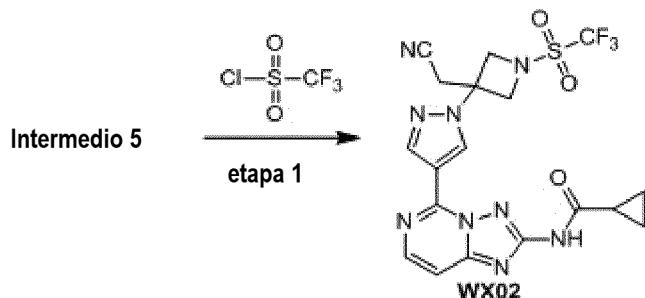
A una suspensión del intermedio 1 (150 mg, 745,6 umol) ligeramente disuelta en acetonitrilo (4 ml) y DMF (2 ml) se le añadió el intermedio 9 (208 mg, 1,1 mmol) y DBU (227 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 16 horas. La LC-MS mostró que la reacción se había completado. El sólido precipitado se filtró, se recogió, se lavó con acetonitrilo frío (5 ml) y se secó a presión reducida para dar 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)pirazol-1-il]-1-etilsulfonilazetidin-3-il] acetonitrilo (200 mg, 69,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,16 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,16 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 4,53 (d, J=9,0 Hz, 2H), 4,28 (d, J=9,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,25 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,25

(*t*, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI) Calc. para C₁₅H₁₇N₉O₂S [M + H]⁺ 388, encontrado 388.

Etapa 2: Preparación de N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-ethylsulfonilazetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]ciclopropanocarboxamida (WX01)

5 A una suspensión de 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)pirazol-il]-1-ethylsulfonil azetidin-3-il]acetonitrilo (100 mg, 258,1 umol) ligeramente disuelto en acetonitrilo (2 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico de (80,9 mg, 774,4 umol) y trietilamina (78 mg, 774,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 16 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado y la LC-MS mostró que todo se produjo en forma de un producto disustituido. Después de que la mezcla de reacción se concentrase a presión reducida, se añadió metilamina en solución de etanol (27 %-32 %, 3 ml) y se agitó a 26 °C para reaccionar durante 0,5 horas. La LC-MS mostró que todo se produjo en forma de un producto monosustituido. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se produjo a través de HPLC preparativa (condición alcalina) para dar N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-ethylsulfonilazetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]ciclopropanocarboxamida (25 mg, 21,1 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,43 (s a, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,32 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=6,3 Hz, 1H), 4,50 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 4,28 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,24 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,18 - 2,02 (m, 1H), 1,23 (t, *J*=7,3 Hz, 3H), 0,95 - 0,80 (m, 4H). MS (ESI) Calc. para C₁₉H₂₁N₉O₃S [M + H]⁺ 456, encontrado 456.

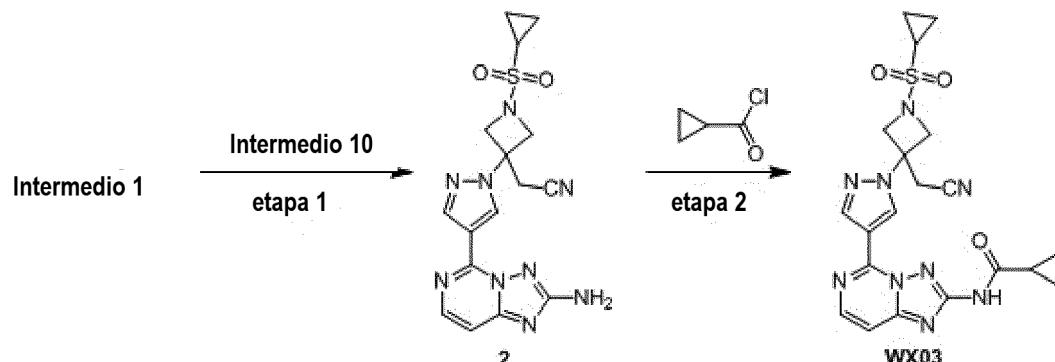
20 Ejemplo 2



25 *Etapa 1:* Preparación de N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(trifluorometilsulfonil)azetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il] ciclopropanocarboxamida (WX02)

A una suspensión del intermedio 5 (100 mg, 209,5 umol) ligeramente disuelto en diclorometano (3 ml) se le añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (53 mg, 314,2 umol) y trietilamina (106 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 16 horas. La LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó a través de HPLC preparativa (condición alcalina) para dar N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(trifluorometilsulfonil)azetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]ciclopropanocarboxamida (25 mg, 24,1 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,45 (s a, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,35 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=6,3 Hz, 1H), 4,90 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 4,72 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,30 - 1,23 (m, 1H), 0,97 - 0,87 (m, 4H). MS (ESI) Calc. para C₁₈H₁₆F₃N₉O₃S [M + H]⁺ 496, encontrado 496.

Ejemplo 3



40 *Etapa 1:* Preparación de 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)pirazol-1-il]-1-ciclopropilsulfonil-azetidin-3-il]acetonitrilo (2)

A una suspensión del intermedio 1 (150 mg, 745,6 umol) disuelto en acetonitrilo (4 ml) se le añadió el intermedio 10 (192 mg, 969,2 umol) y DBU (227 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 16 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. El sólido precipitado se filtró, se recogió, se lavó con acetonitrilo frío (5 ml) y se secó a presión reducida para dar 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)pirazol-1-il]-1-ciclopropilsulfonil-azetidin-3-il]acetonitrilo (200 mg, 67,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,18 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,15 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J=6,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 4,59 (d, J=9,3 Hz, 2H), 4,33 (d, J=9,3 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 1,09 - 1,03 (m, 2H), 1,03 - 0,96 (m, 2H). MS (ESI) Calc. para C₁₆H₁₇N₉O₂S [M + H]⁺ 400, encontrado 400.

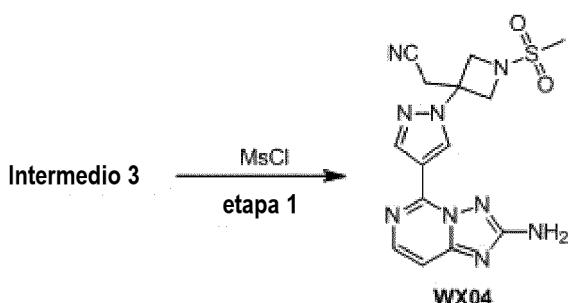
10 **Etapa 2:** Preparación de N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-ciclopropilsulfonil-azetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]ciclopropanocarboxamida (WX03)

A una suspensión de 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)pirazol-1-il]-1-ciclopropilsulfonilazetidin-3-il]acetonitrilo (80 mg, 200,3 umol) ligeramente disuelto en acetonitrilo (2 ml) se le añadió cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico (63 mg, 600,9 umol) y trietilamina (61 mg, 600,9 umol). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 16 horas y a 80 °C durante 3 horas. La LC-MS mostró que todo se produjo en forma de una mezcla de producto mono y disustituido. Después de que la mezcla de reacción se concentrase a presión reducida, se añadió metilamina en solución de etanol (27 %-32 %, 3 ml) y se agitó a 26 °C durante 0,5 horas. La LC-MS mostró que todo se produjo en forma de un producto monosustituido. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó a través de HPLC preparativa (condición alcalina) para dar N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-ciclopropilsulfonil-azetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]ciclopropanocarboxamida (60 mg, 64,1 % de rendimiento).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,43 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J=9,3 Hz, 2H), 4,32 (d, J=9,3 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 1H), 2,07 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,07 - 0,96 (m, 4H), 0,91 - 0,83 (m, 4H). MS (ESI) Calc. para C₂₀H₂₁N₉O₃S [M+H]⁺ 468, encontrado 468.

20 25

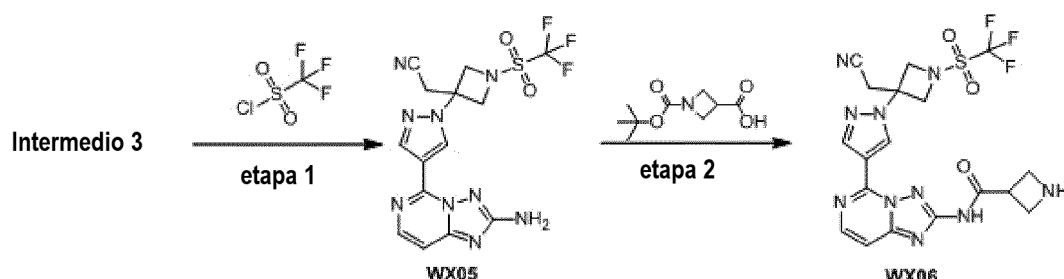
Ejemplo 4



30 **Etapa 1:** Preparación de 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)pirazol-1-il]-1-metilsulfonil-ciclobutilamin-3-il]acetonitrilo (WX04)

Al intermedio 3 (1,0 g, 2,4 mmol, sal de TFA) y trietilamina (617 mg, 6,1 mmol), disueltos en una solución de DCM (50 ml) se les añadió gota a gota MsCl (307 mg, 2,7 mmol) a 15 °C. Después de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El sólido resultante se separó y se purificó a través de HPLC preparativa (condición alcalina) para dar 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)pirazol-1-il]-1-metilsulfonil-ciclobutilamin-3-il]acetonitrilo (800 mg, 87,8 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,17 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,56 (s a, 2H), 4,55 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,14 (s, 3H). MS (ESI) Calc. para C₁₄H₁₂F₃N₉O₂S [M+H]⁺ 428, encontrado 428.

Ejemplo 5



45 **Etapa 1:** Preparación de 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)pirazol-1-il]-1-

(trifluorometilsulfonil)ciclobutilamin-3-il]acetonitrilo (WX05)

A una solución del intermedio 3 (515 mg, 1,7 mmol) y TEA (264 mg, 2,6 mmol) disueltos en DCM (10 ml), se les añadió gota a gota cloruro de trifluorometanosulfonilo (323 mg, 1,9 mmol) a 15 °C bajo la protección de nitrógeno.

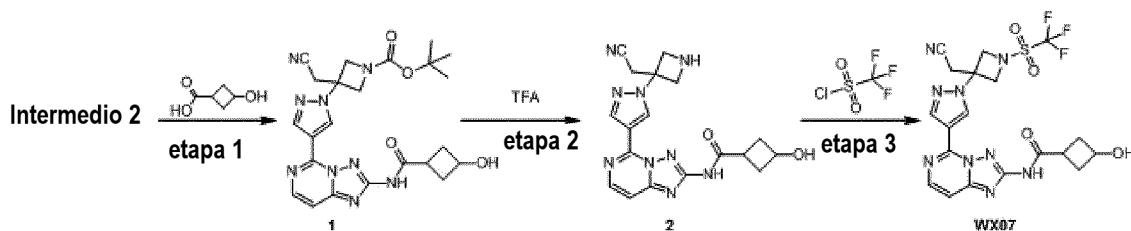
- 5 Despues de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a sequedad. El sólido resultante se batió con agua y se filtró, la torta de filtro se secó para dar 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)pirazol-1-il]-1-(trifluoro metilsulfonil)ciclobutilamin-3-il]acetonitrilo (700 mg, 94,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,18 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,55 (s a, 2H), 4,91 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,70 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H). MS (ESI) Calc. para C₁₄H₁₂F₃N₉O₂S [M+H]⁺ 428, encontrado 428.
- 10

Etapa 2: Preparación de N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(trifluorometilsulfonil)ciclobutilamin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]ciclobutilamin-3-formamida (WX06)

- 15 A una solución en DCM (10 ml) de ácido N-terc-butil-formilciclobutilamina-3-carboxílico (198 mg, 982,8 umol) y DMF (100 ul) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (156 mg, 1,23 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C bajo la protección de nitrógeno. Despues de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Despues, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a sequedad. El líquido resultante se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió gota a gota a través de un inyector a 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)pirazol-1-il]-1-(trifluorometilsulfonil)ciclobutilamin-3-il]acetonitrilo (350 mg, 818,9 umol) en DCM (10 ml) a 0 °C bajo la protección de nitrógeno. Despues de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente a través de cromatografía de capa fina preparativa (DCM/MeOH = 10/1) para dar producto protegido con Boc (10 mg). El producto se disolvió en DCM (2 ml), a lo que se añadió el TFA (2 ml) a 15 °C. La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró y se secó. El sólido resultante se separó y se purificó a través de HPLC preparativa (método alcalino) para dar N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(trifluorometilsulfonil)ciclobutilamin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]ciclobutilamin-3-formamida (2 mg, 0,42 % de rendimiento). MS (ESI) Calc. para C₁₈H₁₇F₃N₁₀O₃S [M+H]⁺ 511, encontrado 511.
- 20
- 25

Ejemplo 6

30

*Etapa 1: Preparación de terc-butil-3-(cianometil)-3-[4-[2-[(3-hidroxyciclobutanoformoxil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]pirazol-1-il]ciclobutan-1-formiato (1)*

- 35 A piridina (10 ml) se le añadió la mezcla del intermedio (300 mg, 758,7 umol), ácido fórmico 3-hidroxyciclobutano (106 mg, 910,4 umol) y EDCI (218 mg, 1,1 mmol) y la mezcla resultante se calentó a refluo durante 16 horas bajo la protección de nitrógeno. Despues de concentración a sequedad, el sólido restante se purificó a través de cromatografía de capa fina preparativa (DCM/MeOH = 10/1) para dar terc-butil-3-(cianometil)-3-[4-[2-[(3-hidroxyciclobutanoformoxil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]pirazol-1-il]ciclobutan-1-formiato (36 mg, 9,61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) Calc. para C₂₃H₂₇N₉O₄ [M+H]⁺ 494, encontrado 494.
- 40

Etapa 2: Preparación de N-[5-[1-[3-(cianometil)ciclobutilamin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]-3-hidroxi-ciclobutan formamida (2) A una solución de terc-butil-3-(cianometil)-3-[4-[2-[(3-hidroxyciclobutanoformoxil)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]pirazol-1-il]ciclobutan-1-formiato (36 mg, 72,9 umol) en diclorometano (2,00 ml) se le añadió gota a gota TFA (1 ml) a 15 °C. La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 30 min. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a 30 °C a sequedad para dar N-[5-[1-[3-(cianometil)ciclobutilamin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]-3-hidroxi-ciclobutan formamida (37 mg, 99,9 % de rendimiento, sal de TFA) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) Calc. para C₁₈H₁₉N₉O₂ [M+H]⁺ 394, encontrado 394.

45

50

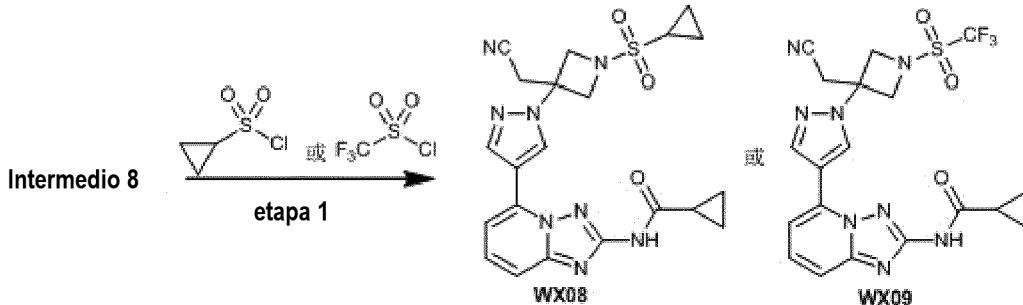
Etapa 3: Preparación de N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(trifluorometilsulfonil)ciclobutilamin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]-3-hidroxi-ciclobutan formamida (WX07)

- 55 A una solución de N-[5-[1-[3-(cianometil)ciclobutilamin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]-3-hidroxi-ciclobutan formamida (15 mg, 29,6 umol) y trietilamina (9 mg, 88,7 umol) en DCM (5,00 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de trifluorometanosulfonilo (7 mg, 44,34 umol) en DCM (1 ml) a 20 °C bajo la protección de nitrógeno. Despues de la adición, la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la

mezcla de reacción se concentró a sequedad. El sólido resultante se separó y se purificó a través de HPLC preparativa (se usó un 0,1 % de NH₄OH como aditivo) para dar N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(trifluorometilsulfonil)ciclobutilamin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]-3-hidroxi-ciclobutan formamida (8 mg, 51,50 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ = 9,29 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,70 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,05-4,13 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,90 (s a, 1H), 2,50-2,66 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 2H). EM (ESI) Calc. para C₁₉H₁₈F₃N₉O₄S [M+H]⁺ 526, encontrado 526.

- 5
 mezcla de reacción se concentró a sequedad. El sólido resultante se separó y se purificó a través de HPLC preparativa (se usó un 0,1 % de NH₄OH como aditivo) para dar N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(trifluorometilsulfonil)ciclobutilamin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]-3-hidroxi-ciclobutan formamida (8 mg, 51,50 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ = 9,29 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,70 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,05-4,13 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,90 (s a, 1H), 2,50-2,66 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 2H). EM (ESI) Calc. para C₁₉H₁₈F₃N₉O₄S [M+H]⁺ 526, encontrado 526.

Ejemplo 7



10

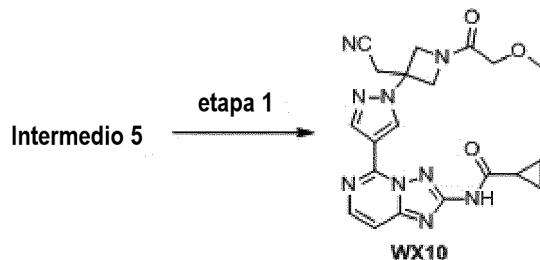
Etapa 1: Preparación de N-(5-(1-(3-(cianometil)-1-(trifluorometilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropan formamida

- 15 Al intermedio 8 (100 mg, 275,9 umol) y trietilamina (84 mg, 827,9 umol), disueltos en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota lentamente cloruro de trifluorometanosulfonilo (56 mg, 331,4 umol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente para reaccionar durante 16 horas. Después la LCMS mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con diclorometano (20 mlx3). La fase orgánica combinada se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró y el filtrado se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía de capa fina (acetato de etilo) para dar N-(5-(1-(3-(cianometil)-1-(trifluorometilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropan formamida (WX09, 45 mg, 31,33 % de rendimiento), RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 9,21 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,71 - 7,77 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 14,44, 8,16 Hz, 2H), 5,00 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 4,70 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,28 - 1,39 (m, 1H), 1,11 (quint., J=3,84 Hz, 2H) 0,97 - 1,04 (m, 2H). MS (ESI) Calc. para C₁₉H₁₇N₈O₃F₃S [M+H]⁺ 495, encontrado 495.
- 20
25

Preparación de WX08: Se preparó N-(5-(1-(3-(cianometil)-1-(ciclopropilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropan formamida (WX08) usando el método de preparación similar al de WX09 (Etapa 1). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 9,23 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,71 - 7,76 (m, 1H), 7,58 - 7,65 (m, 2H), 4,70 (d, J = 9,28 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,72 (dt, J = 12,74, 6,31 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 7,04 Hz, 1H), 1,08 - 1,14 (m, 6H), 1,00 (dd, J=7,28, 3,26 Hz, 2H). MS (ESI) Calc. para C₂₁H₂₂N₈O₃S [M+H]⁺ 467, encontrado 467.

Ejemplo 8

35

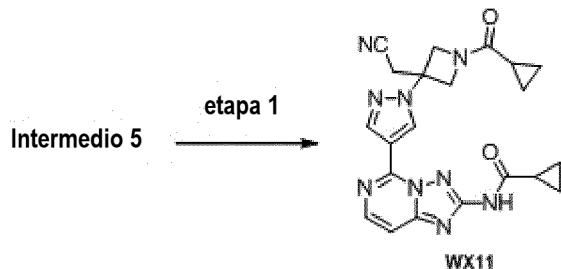


- 40 *Etapa 1:* Preparación de N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(2-metoxiacetyl)azetidin-3-]pirazol-4-]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-]ciclopropil carboxamida Se disolvió ácido 2-metoxiacético (11 mg, 128,4 umol) en una mezcla de disolvente de DCM/DMF (6 ml, 5:1). se añadieron HOBr (35 mg, 256,9 umol) y EDCI (49 mg, 256,9 umol) a la mezcla en orden. La mezcla resultante se agitó para reaccionar durante 1 hora. Se añadieron el intermedio 5 (70 mg, 192,6 umol) y DIEA (50 mg, 385,3 umol) y se agitó a 15 °C para reaccionar durante 12 horas. La LC-MS mostró que el material de partida había reaccionado completamente al producto diana. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el DCM y la DMF y separarla a través de HPLC preparativa (alcalinidad) para dar N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(2-metoxiacetyl)azetidin-3-] pirazol-4-]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-]ciclopropil carboxamida (30 mg, 53,7 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,26 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,81 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,61 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,46 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,33 (d, J=10,3 Hz, 1H),
- 45

4,01 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,12 (s a, 1H), 0,98 - 0,84 (m, 4H). MS (ESI) Calc. para $C_{20}H_{21}N_9O_3 [M+H]^+$ 436, encontrado 436.

Ejemplo 9

5

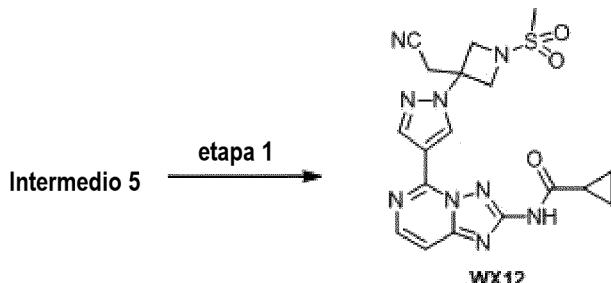


Etapa 1: Preparación de N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(ciclopropilcarbonil)azetidin-3]pirazol-4]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin2]-ciclopropil carboxamida

10

Se disolvió el intermedio 5 (79 mg, 216,3 umol) en diclorometano (3 ml) y se añadió DIEA (84 mg, 648,9 umol). Después se añadió cloruro de ciclopropionilo (27 mg, 259,6 umol) mediante una jeringa durante 5 min y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C para reaccionar durante 3 horas. La LC-MS mostró que el material de partida había reaccionado completamente al producto diana. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el DCM y la DMF y se separó a través de HPLC preparativa (alcalinidad) para dar N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(ciclopropilcarbonil)azetidin-3]pirazol-4]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin2]-ciclopropil carboxamida (50 mg, 53,6 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,25 (s, 1H), 8,83 - 8,78 (m, 1H), 8,32 (dd, J = 3,8; 6,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 4,88 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,13 (s a, 1H), 1,69 - 1,55 (m, 1H), 0,98 - 0,85 (m, 4H), 0,77 (s a, 4H). MS (ESI) Calc. para $C_{21}H_{21}N_9O_2 [M+H]^+$ 432, encontrado 432.

Ejemplo 10



25

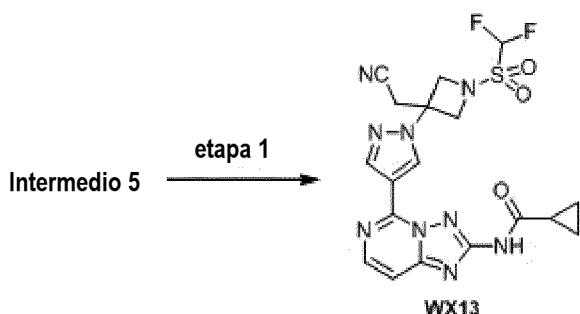
Etapa 1: Preparación de N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-metanosulfonil-azetidin-3]pirazol-4]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin2]-ciclopropil carboxamida (WX12)

30

El intermedio 5 (100 mg, 275,2 umol) se suspendió en diclorometano (8 ml). se añadieron DIEA (107 mg, 825,6 umol) y MsCl (140 mg, 1,2 mmol) en orden. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C para reaccionar durante 2 horas. La LC-MS mostró que el material de partida había reaccionado por completo y se detectó el producto diana. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el DCM y se separó a través de HPLC preparativa (alcalinidad) para dar N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-metanosulfonil-azetidin-3]pirazol-4]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin2]-ciclopropil carboxamida (39 mg, 31,1 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,28 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,08 (s a, 1H), 4,55 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,10 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,01-0,79 (m, 4H). MS (ESI) Calc. para $C_{18}H_{19}N_9O_3S [M+H]^+$ 442, encontrado 442.

Ejemplo 11

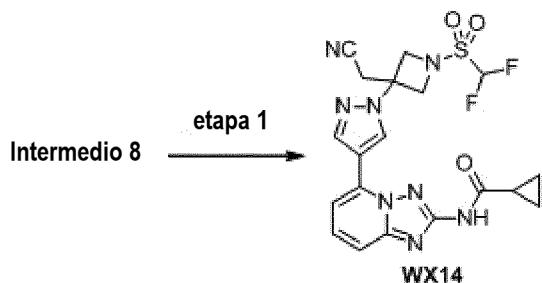
40



Etapa 1: Preparación de N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(difluoromethylsulfonil)-azetidin-3-]pirazol-4-]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin2-]ciclopropil carboxamida (WX13)

5 El intermedio 5 (100 mg, 275,2 umol) se suspendió en diclorometano (8 ml). Se añadieron DIEA (178 mg, 1,4 mmol) y cloruro de difluorometilsulfonilo (62 mg, 412,8 mmol) en orden. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C para reaccionar durante 12 horas. La LC-MS mostró que el material de partida había reaccionado por completo y se detectó el producto diana. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el DCM. El residuo 10 se diluyó con DMF y MeOH hasta una solución (5 ml) y se separó a través de HPLC preparativa (alcalinidad) para dar N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(difluoromethylsulfonil)-azetidin-3-]pirazol-4-]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin2-]ciclopropil carboxamida (8 mg, 6,1 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,46 (s a, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,06 (m, 1H), 4,79 (d, J=9,0 Hz, 2H), 4,67 - 4,49 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,26 - 1,96 (m, 1H), 0,97 - 0,84 (m, 4H). MS (ESI) Calc. para C₁₈H₁₇F₂N₉O₃S [M+H]⁺ 478, encontrado 15 478.

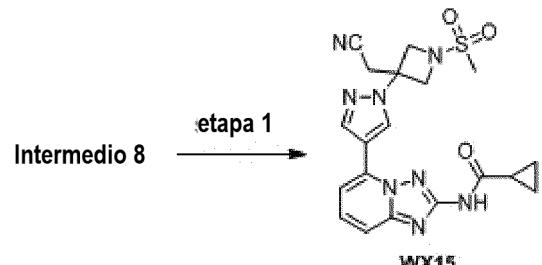
Ejemplo 12



Etapa 1: Preparación de N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(difluoromethylsulfonil)]azetidin-3-]pirazol-4-]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]piridin-2-]ciclopropil carboxamida (WX14)

20 El intermedio 8 (300 mg, 629,7 umol, trifluoroacetato) se suspendió en DCM (4 ml). Se añadieron DMAP (8 mg, 63 umol), DIEA (407 mg, 3,2 mmol) y cloruro de difluorometilsulfonilo (142 mg, 944,6 umol) en orden. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C para reaccionar durante 12 horas. La LC-MS mostró que el material de partida había reaccionado por completo y se detectó el producto diana. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el DCM. El residuo se diluyó con DMF y MeOH hasta una solución (5 ml) y se separó a través de HPLC preparativa (alcalinidad) para dar N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(difluoromethylsulfonil)]azetidin-3-]pirazol-4-]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]piridin-2-]ciclopropil carboxamida(8 mg, 2,7 de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 9,99 (s, 1H), 9,57 - 9,44 (m, 1H), 8,52 - 8,44 (m, 1H), 8,39 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,01 - 7,68 (m, 1H), 5,57 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,36 (d, J=9,0 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 1,81 - 1,61 (m, 4H). MS (ESI) Calc. para 30 C₁₉H₁₈F₂N₈O₃S [M+H]⁺ 477, encontrado 477.

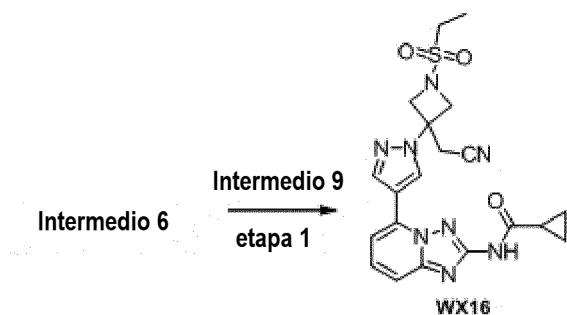
Ejemplo 13



Etapa 1: Preparación de N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-metilsulfonil-azetidin-3]-pirazol-4-]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-]ciclopropil carboxamida

- 5 El intermedio 8 (150 mg, 314,9 umol, trifluoroacetato) se suspendió en diclorometano (2 ml). Se añadieron DIEA (203 mg, 1,6 mmol), DMAP (11 mg, 94,5 mmol) y MsCl (180 mg, 1,6 mmol) en orden. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C para reaccionar durante 12 horas. La LC-MS mostró que el material de partida había reaccionado por completo y se detectó el producto diana. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el DCM. El residuo se diluyó con MeOH hasta una solución (5 ml) y se separó a través de HPLC preparativa (alcalinidad) para dar N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-metilsulfonil-azetidin-3]-pirazol-4-]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-]ciclopropil carboxamida (10 mg, 7,15 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11,17 (s a, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,83 - 7,68 (m, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,8; 17,6 Hz, 2H), 4,51 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 4,34 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,25 - 2,00 (m, 1H), 0,95 - 0,80 (m, 4H). MS (ESI) Calc. para C₁₉H₂₀N₈O₃S [M+H]⁺ 441, encontrado 441.
- 10
- 15

Ejemplo 14

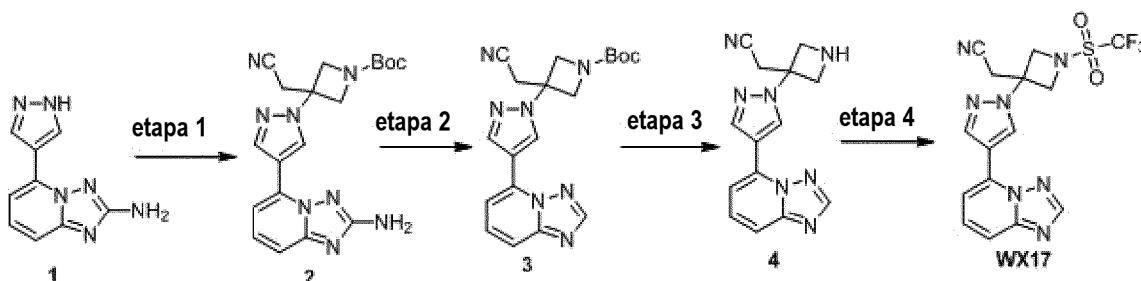


- 20 **Etapa 1:** Preparación de N-(5-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfoni)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropil carboxamida (WX16)

A una solución del intermedio 6 (1,5 g, 5,6 mmol) y el intermedio 9 (1,5 g, 7,8 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió gota a gota DBU (1,7 g, 11,2 mmol) bajo la protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo=0:1) detectó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en metanol (200 ml) a 0 °C, inmediatamente se precipitó un gran número de sólidos, se agitó durante 10 min y después se filtró. El sólido resultante se lavó con metanol (5 ml) y se secó al vacío para dar N-(5-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfoni)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropil carboxamida (1,60 g, 60 % de rendimiento) en forma de un producto. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,25 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,64 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,49 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 4,32 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,26 (t, *J*=7,3 Hz, 3H), 0,91 - 0,85 (m, 4H). MS (ESI) Calc. para C₂₀H₂₂N₈O₃S [M+H]⁺ 455, encontrado 455.

Ejemplo 15

35



Etapa 1: Preparación de 3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-1-]-3-(cianoetyl)azetidin-1-formiato de *terc*-butilo

- 40 A 5-(1H-pirazol-4-)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (700 mg, 3,5 mmol) y 3-(cianometil)azetidin-1-formiato de *terc*-butilo (747 mg, 3,9 mmol), disueltos en acetonitrilo (20,00 ml), se les añadió DBU (1,6 g, 10,5 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 40 °C durante 3 horas. La LC-MS mostró que el material de partida había reaccionado por completo y se detectó el producto diana. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml), se agitó durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mlx3). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (20 mlx2), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida para dar 3-[4-(2-
- 45

amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-1]-3-(cianoethyl)azetidin-1-formiato de *terc*-butilo (1,33 g, producto en bruto) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) Calc. para $C_{19}H_{22}N_8O_2 [M+H]^+$ 395, encontrado 395.

Etapa 2: Preparación de 3-(cianometil)-3-[4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-)pirazol-1]-azetidin-1-formiato de *terc*-butilo

A 3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-1]-3-(cianoethyl)azetidin-1-formiato (150 mg, 380,3 umol) disuelto en tetrahidrofurano le (2 ml) se añadió t-BuONO (59 mg, 570,5 umol) y se agitó a 15 °C durante 3 horas. La LC-MS mostró que el material de partida había reaccionado por completo y se detectó el producto diana. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con DCM (4 ml) y se separó a través de TLC preparativa (DCM:MeOH=10:1) para dar 3-(cianometil)-3-[4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-)pirazol-1]-azetidin-1-formiato de *terc*-butilo (80 mg, 55,4 % de rendimiento). MS (ESI) Calc. para $C_{19}H_{21}N_7O_2 [M+H]^+$ 380, encontrado 380.

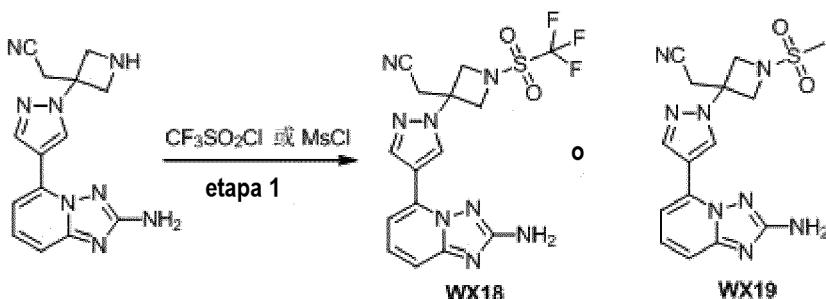
Etapa 3: Preparación de 2-[3-[4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-)pirazol-1]-azetidin-3]-acetonitrilo

Se suspendió 3-(cianometil)-3-[4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-)pirazol-1]-azetidin-1-formiato de *terc*-butilo (80 mg, 210,9 umol) en DCM (1,5 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (857 mg, 7,5 mmol) y se agitó a 15 °C durante 3 horas. La LC-MS mostró que la reacción se había completado y se detectó el producto diana MS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y el resto de ácido trifluoroacético a 2-[3-[4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-)pirazol-1]-azetidin-3]-acetonitrilo (129 mg, producto en bruto) como una masa de color pardo. MS (ESI) Calc. para $C_{14}H_{13}N_7 [M+H]^+$ 280, encontrado 280.

Etapa 4: Preparación de 2-[3-[4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-)pirazol-1]-1-(trifluorometilsulfonil)azetidin-3]-acetonitrilo

Se disolvió 2-[3-[4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-)pirazol-1]-azetidin-3]-acetonitrilo (60 mg, 214,8 umol) en DCM (2 ml), se añadieron DMAP (13 mg, 107,4 umol) y Et₃N (109 mg, 1,1 mmol), después se añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (47 mg, 279,3 umol) gota a gota a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C para reaccionar durante 4 horas. La LC-MS mostró que el material de partida había reaccionado por completo y se detectó el producto diana MS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y dar 2-[3-[4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-)pirazol-1]-1-(trifluorometilsulfonil)azetidin-3]-acetonitrilo (25 mg, 28,3 % de rendimiento) a través de HPLC preparativa (alcalinidad). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,28 (s a, 1H), 8,73 (d, J=17,8 Hz, 2H), 7,82 (s a, 3H), 5,22 - 4,50 (m, 4H), 3,86 (s a, 2H). MS (ESI) Calc. para $C_{15}H_{12}F_3N_7O_2S [M+H]^+$ 412, encontrado 412.

Ejemplo 16



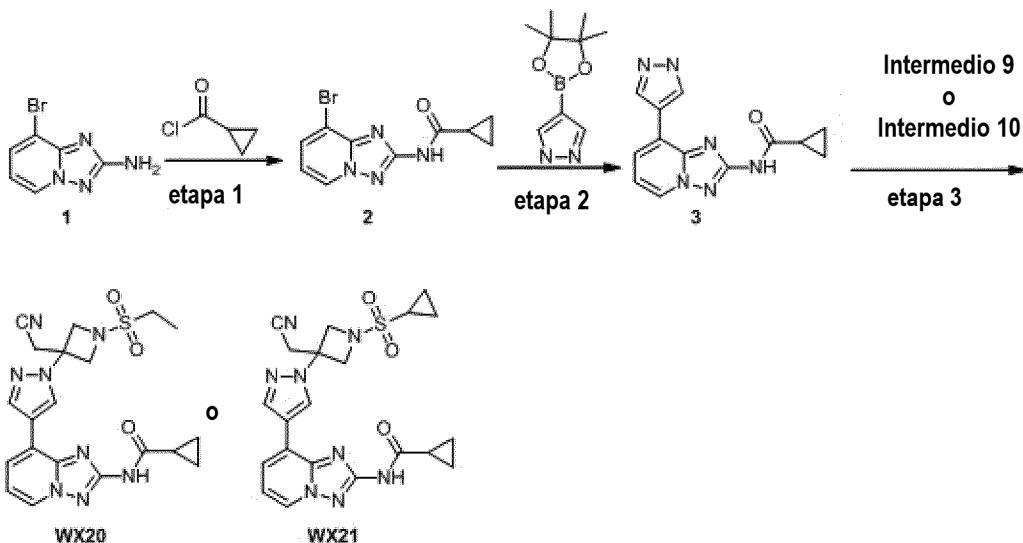
Etapa 1: Preparación de 2-(3-(4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil)-1H-pirazolil)-1-(trifluorometilsulfonil)ciclobutano)acetonitrilo (WX18)

Se disolvió 2-(3-(4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil)-1H-pirazolil)ciclobutan-3) acetonitrilo (200 mg, 489,8 umol) en DCM (10 ml) y se añadió TEA (198 mg, 2 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C, después se añadió lentamente gota a gota cloruro de trifluorometanosulfonilo (107 mg, 636 umol). Después de la adición gota a gota, la reacción se calentó a temperatura ambiente y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 12 horas. La LC-MS mostró que la reacción se había completado. El disolvente se secó por centrifugación a presión reducida. El residuo se disolvió con DMF, se volvió a purificar y se liofilizó a través de HPLC preparativa (HCl) para dar 2-(3-(4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil)-1H-pirazolil)-1-(trifluorometilsulfonil)ciclobutano)acetonitrilo. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ = 9,14 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,58 (t, J = 7,8, 1H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H). MS (ESI) Calc. para $C_{15}H_{13}F_3N_8O_2S [M+H]^+$ 427, encontrado 427.

Preparación de WX19: WX19 se preparó con el mismo método que el de la preparación de WX18 (Etapa 1). Se purificó y se liofilizó a través de HPLC preparativa (HCl) para dar 2-(3-(4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinil)-1H-pirazolil)-1-(metilsulfonil)ciclobutano)acetonitrilo. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ = 9,13 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,41 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 3,62 (s,

2H), 3,08 (s, 3H). MS (ESI) Calc. para C₁₅H₁₆N₈O₂S[M+H]⁺ 373, encontrado 373.

Ejemplo 17



Etapa 1: Preparación de N-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il) ciclopropanocarboxamida

A 8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1,0 g, 4,7 mmol) y trietilamina (1,4 g, 14,1 mmol), disueltas en acetonitrilo (15,0 ml), se les añadió gota a gota cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico (1,5 g, 14,1 mmol). Después, la mezcla se agita a 26 °C para reaccionar durante 12 horas. La LC-MC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se destiló a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. El residuo se añadió a H₂O (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (15 mlx3). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (15 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida para eliminar el filtrado. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH= 20/1) para dar un sólido de color amarillo (700 mg, 47,8 % de rendimiento). MS (ESI) Calc. para C₁₀H₉N₄OBr [M+H]⁺ 282, encontrado 282.

Etapa 2: Preparación de N-[8-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]ciclopropanocarboxamida

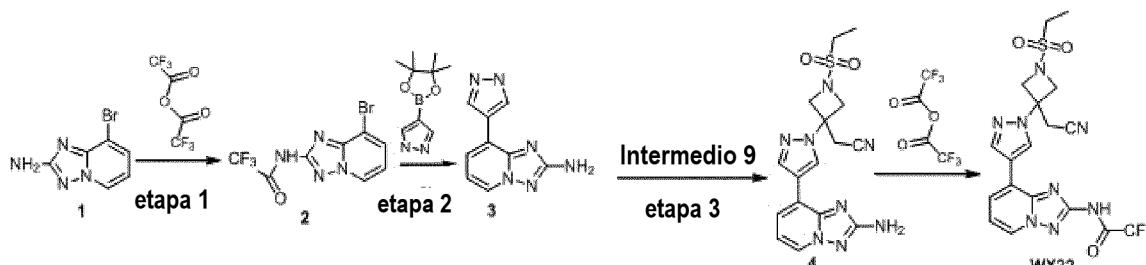
20 A N-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il) ciclopropanocarboxamida (700 mg, 2,5 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (579 mg, 3,0 mmol), disuelto en dioxano (25 ml) y agua (6 ml), se le añadió respectivamente carbonato potásico (1,0 g, 7,5 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (182 mg, 249 umol). El sistema se vacía y se rellena con nitrógeno. Despues, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La LC-MC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x50 ml) dos veces. La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (10 ml), se secó con sulfato sódico anhídrico, se filtró y se destiló a presión reducida para eliminar el filtrado. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/PE= 3/1 a 1/1) para dar un sólido de color amarillo (300 mg, 40,4 % de rendimiento). MS (ESI) Calc. para C₁₃H₁₂N₆O [M+H]⁺ 269, encontrado 269.

Etapa 3: Preparación del compuesto de N-(8-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il) ciclopropanocarboxamida (WX20)

35 A N-[8-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il] ciclopropanocarboxamida (100 mg, 372,8 umol) y 2-(1-
etilsulfonil azetidin-3-il) acetonitrilo (83 mg, 447,3 umol), disueltos en acetonitrilo (15 ml), se les añadió gota a gota
DBU (68 mg, 447,3 umol). La mezcla formada se agitó a 26 °C para reaccionar durante 12 horas. Después de que la
TLC mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se destiló a presión reducida para eliminar
el disolvente. El residuo se disolvió en DCM (15 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se
40 extrajo con DCM (15 mlx2) dos veces. La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (10 ml), se
secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida para eliminar el filtrado. El residuo se purificó
a través de HPLC preparativa (método alcalino) para dar (WX20)(65 mg, 37,98 % de rendimiento): RMN ¹H
(400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,72 (s, 1H), 8,37 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,98 (t,
45 *J*=7,0 Hz, 1H), 4,63 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 4,28 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,20 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,44 - 1,31 (m,
3H), 1,07 (quint., *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,96 (cd, *J*=3,7, 7,3 Hz, 2H). MS (ESI) Calc. para C₂₀H₂₂N₈O₃S [M+H]⁺ 455,
encontrado 455.

Preparación de WX21: WX21 se preparó con el mismo método que el de la preparación de WX20 (Etapa 3). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,93 - 8,82 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,96 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,62 (d, J=9,3 Hz, 2H), 4,25 (d, J=9,3 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,54 - 2,42 (m, 1H), 1,87 (s a, 1H), 1,25 - 1,17 (m, 4H), 1,13 - 1,06 (m, 2H), 0,94 (dd, J=3,0, 7,5 Hz, 2H). MS (ESI) Calc. para C₂₁H₂₂N₈O₃S [M+H]⁺ 467, encontrado 467.

5

Ejemplo 18

10

Etapa 1: Preparación de N-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de 8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1,0 g, 4,7 mmol) y trietilamina (1,4 g, 14,1 mmol) disueltas en diclorometano (25,00 ml), se les añadió gota a gota ácido trifluoroacético (3,0 g, 14,1 mmol). La mezcla de reacción formada se agitó a 26 °C para reaccionar durante 12 horas. Después de que la LC-MS mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y agua saturada (10 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 mlx2) dos veces. La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (10 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida para eliminar el filtrado para dar N-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (1,1 g) en forma de un producto en bruto que se usó directamente sin purificación. MS (ESI) Calc. para C₈H₄N₄OBrF₃ [M+H]⁺ 310, encontrado 310.

Etapa 2: Preparación de 8-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

A N-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (1,1 g, 3,6 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,0 g, 356 umol), disueltos en dioxano(25 ml) y agua(6 ml) se les añadió respectivamente carbonato potásico (492 mg, 3,6 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (260 mg, 356 umol). El sistema se vacía y se rellena con nitrógeno. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de que la LC-MC mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con agua(10 ml) y después se extrajo con EA (30 mlx3). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (10 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida para eliminar el filtrado. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH=DCM a 20/1) para dar (430 mg, 57,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) Calc. para C₉H₈N₆ [M+H]⁺ 201, encontrado 201.

Etapa 3: Preparación de 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)pirazol-1-il]-1-ethylsulfonyl-azetidin-3-il]acetonitrilo

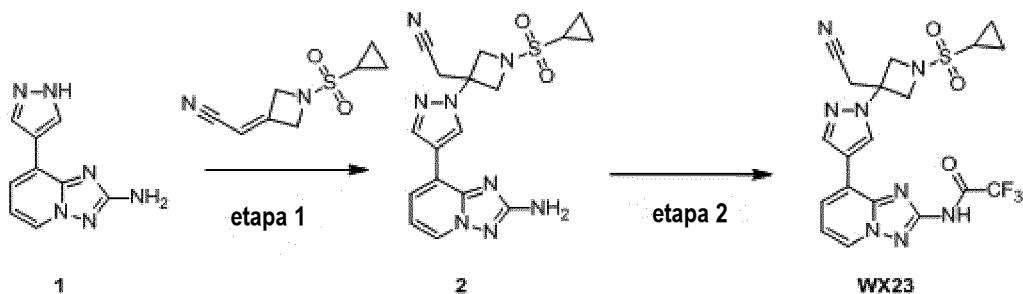
A 8-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (50 mg, 249,7 umol) y 2-(1-ethylsulfonyl-azetidin-3-ilen)acetonitrilo (56 mg, 299,7 umol), disueltos en acetonitrilo (8 ml), se les añadió gota a gota DBU (46 mg, 299,7 umol). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C para reaccionar durante 12 horas. Después de que la LC-MS mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se destiló a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. Al residuo se le añadió agua (10 ml) y después se extrajo con EA (10 mlx3). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (10 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida para eliminar el filtrado. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH=20/1) para dar 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)pirazol-1-il]-1-ethylsulfonylazetidin-3-il]acetonitrilo (50 mg, 49,22 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) Calc. para C₁₆H₁₈N₈SO₂ [M+H]⁺ 387, encontrado 387.

Etapa 4: Preparación de N-(8-(1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (WX22)

A una solución de 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)pirazol-1-il]-1-ethylsulfonyl-azetidin-3-il]acetonitrilo (50 mg, 129,4 umol) y trietilamina (39,28 g, 388,2 umol) disueltos en diclorometano (5 ml), se les añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (81,5 mg, 388,2 umol). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C para reaccionar durante 12 horas. Después de que la TLC mostró que la reacción se había completado, se añadió H₂O (5 ml) y la capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con DCM (15 mlx3) dos veces. La fase orgánica se combinó, se lavó con agua

salada saturada (10 ml) y se lavó con agua salada saturada (10 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida para eliminar el filtrado. El residuo se purificó a través de cromatografía de capa fina preparativa (DMC:MeOH=20:1) para dar (WX22) (29 mg, 46,5 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 8,93 - 8,89 (m, 1H), 8,63 - 8,59 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 1,0; 7,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 4,68 - 4,58 (m, 4H), 4,32 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,19 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI) Calc. para $C_{18}\text{H}_{17}\text{N}_8\text{SO}_3\text{F}_3$ [$\text{M}+\text{H}]^+$ 483, encontrado 483.

Ejemplo 19



10

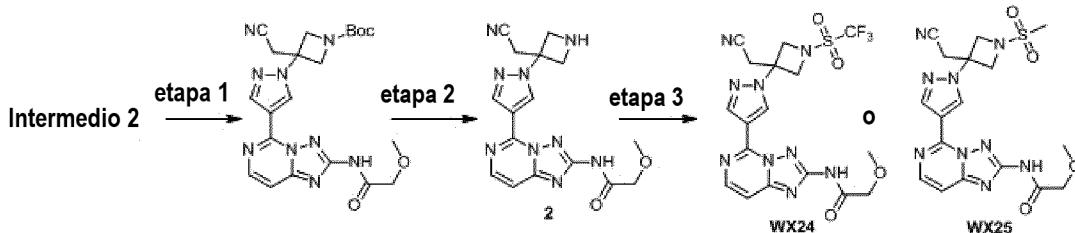
Etapa 1: Preparación de 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)pirazol-1-il]-1-ciclopropilsulfonil-azetidin-3-il]acetonitrilo

15 A 8-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (250 mg, 1,3 mmol) y 2-(1-ciclopropilsulfonil-azetidin-3-ilen)acetonitrilo (297 mg, 1,5 mmol), disueltos en acetonitrilo (25,00 ml), se les añadió gota a gota DBU (228 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C para reaccionar durante 12 horas. Despues de que la LC-MS mostró que la reacción se había completado, se añadió H_2O (5 ml) y la capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con DCM (2x 15 ml) dos veces. La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (15 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida para eliminar el filtrado. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH=20/1) para dar 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)pirazol-1-il]-1-ciclopropilsulfonil-azetidin-3-il]acetonitrilo (250 mg, 45,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) Calc. para $C_{17}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{SO}_2$ [$\text{M}+\text{H}]^+$ 399, encontrado 399.

25 *Etapa 2:* Preparación de WX23

A 2-[3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)pirazol-1-il]-1-ciclopropilsulfonil-azetidin-3-il]acetonitrilo (50 mg, 125,5 umol) y trietilamina (38 g, 376,5 umol) disueltos en DCM(5 ml), se les añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (79 mg, 376,5 umol). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C para reaccionar durante 12 horas. 30 Despues de que la LC-MS mostró que la reacción se había completado, se añadió H_2O (5 ml) y la capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con DCM (2x15 ml) dos veces. La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (15 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida para eliminar el filtrado. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa (alcalinidad, 0-60) para dar (WX23) (17 mg, 27,4 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 9,09 - 9,04 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,55 - 8,52 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,12 (t, J =7,0 Hz, 1H), 4,64 (d, J =9,3 Hz, 2H), 4,27 (d, J =9,3 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,50 - 2,43 (m, 1H), 1,25 - 1,21 (m, 2H), 1,15 - 1,08 (m, 2H). MS (ESI) Calc. para $C_{19}\text{H}_{17}\text{N}_8\text{SO}_3$ [$\text{M}+\text{H}]^+$ 495, encontrado 495.

Ejemplo 20



40

Etapa 1: Preparación de 3-(cianometil)-3-(4-(2-metoxiacetamida)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1)

45 Al intermedio 2 (0,1 g, 0,25 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,2 mmol) disueltos en DMF (10,00 ml) se les añadió cloruro de 2-metoxiacetilo (65 mg, 0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C para reaccionar durante 16 horas hasta que la LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (10 mlx 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (20 ml), se

secó con sulfato sódico anhídrico y se concentró para dar un producto en bruto (120 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI) Calc. para $C_{21}H_{25}N_9O_4 [M+H]^+$ 468, encontrado 468.

Etapa 2: Preparación de N-(5-(1-(3-(cianometil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]piridin-2-il)-2-metoxiacetamida (2)

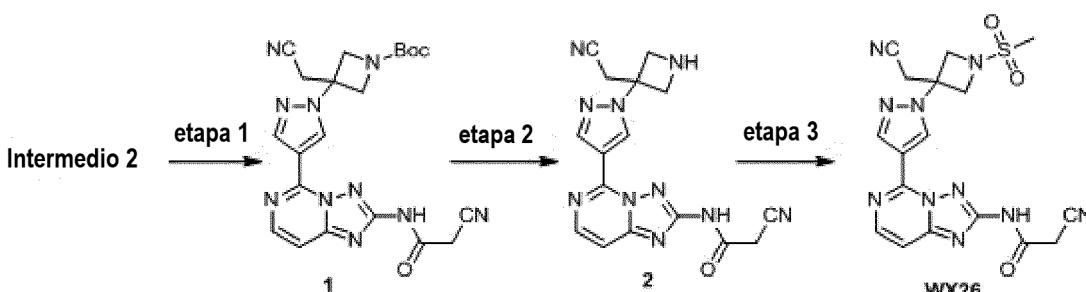
Se disolvió 3-(cianometil)-3-(4-(2-(2-metoxiacetamida)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (5 ml) y después se añadió TFA (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 10 °C para reaccionar durante 1 hora. La LC-MS mostró que la reacción se había completado y el disolvente se concentró para dar 100 mg de producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI) Calc. para $C_{16}H_{17}N_9O_2 [M+H]^+$ 482, encontrado 482.

Etapa 3: Preparación de N-(5-(1-(3-(cianometil)-1-((trifluorometil)sulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]piridin-2-il)-2-metoxiacetamida (WX24)

La N-(5-(1-(3-(cianometil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]piridin-2-il)-2-metoxiacetamida (50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), trietilamina (42 mg, 0,4 mmol) y después se añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (47 mg, 0,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a 10 °C para reaccionar 1 hora. La LC-MS mostró que la reacción se había completado y el disolvente se concentró para dar un producto en bruto (50 mg). El producto en bruto se separó a través de HPLC preparativa (alcalinidad) para dar N-(5-(1-(3-(cianometil)-1-((trifluorometil)sulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]piridin-2-il)-2-metoxiacetamida (WX24, 10 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) 9,30 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 6,27 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 6,02 Hz, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,40 (s, 4 H). EM (ESI) Calc. para $C_{17}H_{16}F_3N_9O_4S [M+H]^+$ 495, encontrado 495.

Preparación de WX25: Se preparó N-(5-(1-(3-(cianometil)-1-((metilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]piridin-2-il)-2-metoxiacetamida (WX25) con el mismo método que el de la preparación de WX24 (Etapa 3). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,29 - 9,32 (m, 1 H), 8,67 - 8,71 (m, 1 H), 8,28 - 8,33 (m, 1 H), 7,44 - 7,48 (m, 1 H), 4,60 - 4,68 (m, 1 H), 4,30 - 4,36 (m, 2 H), 4,13 - 4,19 (m, 1 H), 3,58 (s, 2 H), 3,41 - 3,48 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 1,45 (s, 3 H). MS (ESI) Calc. para $C_{17}H_{19}N_9O_4S [M+H]^+$ 446, encontrado 446.

Ejemplo 21



Etapa 1: Preparación de 3-(4-(2-(2-cianoacetamida)-[1,2,4]triazolo[1,-il]-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1)

Al intermedio 2 (0,1 g, 0,3 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,3 mmol), disueltos en DMF (10 ml), se les añadió cloruro de 2-cianoacetilo (131 mg, 1,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C para reaccionar durante 2 horas hasta que la LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se secó con sulfato sódico anhídrico y se concentró para dar 3-(4-(2-(2-cianoacetamida)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, producto en bruto) que se usó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI) Calc. para $C_{21}H_{22}N_{10}O_3 [M+H]^+$ 463, encontrado 463.

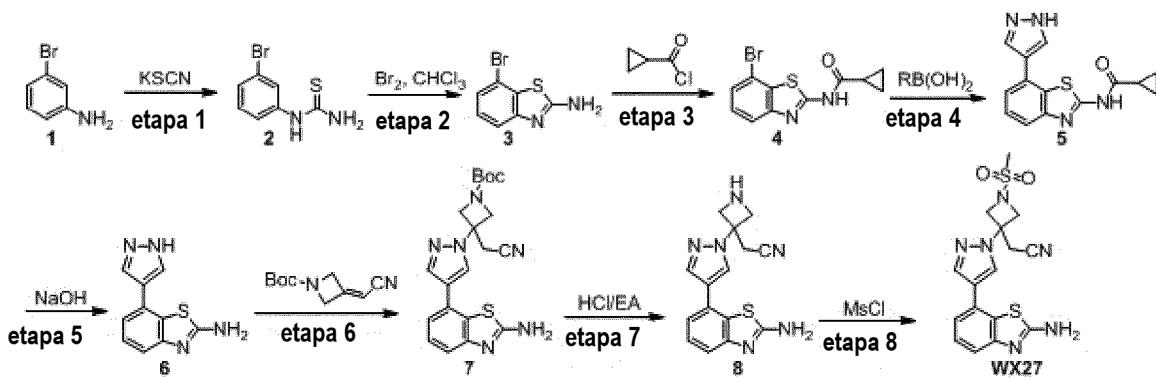
Etapa 2: Preparación de 2-ciano-N-(5-(1-(3-(cianometil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]piridin-2-il)acetamida (2)

3-(4-(2-(2-cianoacetamida)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1) (100 mg, 0,2 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió TFA (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 10 °C para reaccionar durante 1 hora, la LC-MS mostró que la reacción se había completado. El disolvente se concentró para dar 2-ciano-N-(5-(1-(3-(cianometil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]piridin-2-il)acetamida (2) (100 mg, producto en bruto) que se usó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI) Calc. para $C_{16}H_{14}N_{10}O [M+H]^+$ 463, encontrado 463.

Etapa 3: Preparación de 2-ciano-N-(5-(1-(3-(cianometil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]piridin-2-il)acetamida (WX26)

Se disolvió 2-ciano-N-(5-(1-(3-(cianometil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]piridin-2-il)acetamida (50 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (5 ml), trietilamina (42 mg, 0,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (47 mg, 0,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a 10 °C para reaccionar durante 1 hora, la LC-MS mostró que la reacción se había completado. El disolvente se concentró para dar 50 mg de producto en bruto. El producto en bruto se separó a través de HPLC preparativa (alcalinidad) para dar 2-ciano-N-(5-(1-(3-(cianometil)-1-(metanosulfonamida)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]piridin-2-il)acetamida (WX26 10 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,27 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,25 - 8,52 (m, 1 H), 7,67 (d, J = 6,27 Hz, 1 H), 4,56 (d, J = 9,29 Hz, 4 H), 4,34 (d, J = 9,29 Hz, 4 H), 3,73 (s, 3 H). MS (ESI) Calc. para C₁₇H₁₆N₁₀O₃S [M+H]⁺ 441, encontrado 441.

Ejemplo 22



Etapa 1: Preparación de 1-(3-bromofenil)tiourea (2)

A una solución diluida en ácido clorhídrico (1 M, 50 ml) de 3-bromanilina (30,0 g, 174 mmol) se le añadió tiocianato potásico (20,0 g, 205,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C para reaccionar durante 12 horas. La TLC (PE:EA=1:1) detectó que quedó parte de la 3-bromanilina (aproximadamente el 20 %). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después se alcalificó con hidróxido de amonio a pH=10. La emulsión de color violeta resultante se agitó de forma continua durante una hora y media y después se extrajo con acetato de etilo (200 mlx4). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (30 ml), se secó con sulfato sódico anhídrido y se filtró y se secó por centrifugación para dar una suspensión espesa de color violeta. Después de un ligero enfriamiento, se añadió diclorometano (50 ml) y después se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Despues de filtración por succión del sólido insoluble de color lavanda, se lavó con una pequeña cantidad de diclorometano (10 mlx2) y se secó al vacío para dar 1-(3-bromofenil)tiourea (25 g, 55,8 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (s, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,28 - 7,32 (m, 1H), 7,25 (s, 1H). MS (ESI) Calc. para C₇H₇BrN₂S [M+H]⁺ 230, encontrado 230.

Etapa 2: Preparación de 7-bromobenzo[d]tiazol-2-amina (3)

A 1-(3-bromofenil)tiourea (5,0 g, 21,6 mmol) en ácido acético (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de bromo líquido (4,7 g, 29,2 mmol) en cloroformo (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 85 °C para reaccionar durante 3 horas. La TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida había reaccionado por completo y se obtuvieron dos puntos. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente. El sólido insoluble se lavó con una pequeña cantidad de diclorometano (10 mlx2) y se secó para dar un producto en forma de un sólido de color amarillo (4,2 g, 50 % de rendimiento). El filtrado se secó por centrifugación para dar una suspensión de color amarillo y el residuo se batió con diclorometano (20 ml). Despues de filtración por succión de la sustancia insoluble, se lavó con DCM (5 mlx2) y se secó al vacío para dar un producto en forma de un sólido de color amarillo (1,2 g, 13 % de rendimiento). Una parte del producto P1 y P2 se disolvió en agua (1 ml) respectivamente, se alcalificó con hidróxido de amonio a pH=10 y después se extrajo con acetato de etilo (0,2 ml). Los dos extractos se secaron con nitrógeno y se usaron directamente para detección por RMN. La RMN mostró que había principalmente un subproducto de isómeros de 5-bromuro en P1 y principalmente producto de 7-bromuro. El producto en bruto resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,13 - 7,16 (m, 1 H), 7,16 - 7,22 (m, 2 H), 7,32 (dd, J = 7,28, 1,51 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 7,71 (s a, 1 H), 7,73 (s, 2 H). MS (ESI) Calc. para C₇H₆BrN₂S [M+H]⁺ 228, encontrado 228.

Etapa 3: Preparación de N-(7-bromobenzo[d]tiazol-2-il)ciclopropil carboxamida (4)

A 7-bromobenzo[d]tiazol-2-amina (1,2 g, 3,9 mmol, sal de HBr) y trietilamina (1,6 g, 15,5 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se les añadió gota a gota cloruro de ciclopropanocarbonilo (1,2 g, 11,6 mmol) a 0 °C bajo la protección de nitrógeno. La mezcla se agitó a 30 °C para reaccionar durante 12 horas. La TLC (PE:EA=1:1) detectó y mostró que

el punto principal era el producto monosustituido deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 mlx3). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (5 ml), se secó con sulfato sódico anhídrico y se filtró y se secó por centrifugación. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (PE:EA=5:1) para dar N-(7-bromobenzo[d]tiazol-2-il) ciclopropil carboxamida (580 mg, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,85 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,38 - 7,43 (m, 1 H), 1,98 - 2,05 (m, 1 H), 0,95 - 1,02 (m, 4 H). MS (ESI) Calc. para C₁₁H₉BrN₂OS [M+H]⁺ 296, encontrado 296.

Etapa 4: Preparación de N-(7-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il) ciclopropanocarboxamida (5)

A N-(7-bromobenzo[d]tiazol-2-il) ciclopropanocarboxamida (480 mg, 1,6 mmol) y pinacol éster del ácido 1H-pirazol-4-borónico (317 mg, 1,6 mmol) en dioxano (15 ml) se les añadió Pd(dppf)Cl₂ (119 mg, 162 umol), K₂CO₃ (672 mg, 4,9 mmol) y H₂O (2,5 ml) bajo la protección de nitrógeno. La mezcla se agitó a 90 °C para reaccionar durante 12 horas. La TLC (PE:EA=1:1) detectó y mostró un nuevo punto. La LC-MS detectó el producto diana. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (30 mlx3). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (5 ml), se secó con sulfato sódico anhídrico y se filtró y se secó por centrifugación. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (PE:EA=1:1) para dar N-(7-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropan carboxamida (80 mg, 15,63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,22 (s a, 1 H), 12,70 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,52 - 7,55 (m, 1 H), 7,45 - 7,50 (m, 1 H), 2,03 (t, J = 4,52 Hz, 1 H), 0,95 - 1,00 (m, 4 H). MS (ESI) Calc. para C₁₄H₁₂N₄OS [M+H]⁺ 285, encontrado 285.

Etapa 5: Preparación de 7-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina (6)

A una solución de N-(7-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropil carboxamida (120 mg, 422,1 ummol) en metanol (3 ml) se le añadió gota a gota NaOH (240 mg, 6 mmol) en una solución acuosa (1 ml). La mezcla se agitó a 80 °C para reaccionar durante 12 horas. La LCMS detectó y mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se neutralizó con 1 M de HCl a pH=7 y se extrajo con acetato de etilo (15 mlx4). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (5 ml), se secó con sulfato sódico anhídrico y se filtró y se secó por centrifugación para dar el residuo de 7-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina (100 mg, 87,7 % de rendimiento) en forma de un producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) Calc. para C₁₀H₈N₄S [M+H]⁺ 216, encontrado 216,8.

*Etapa 6: Preparación de 3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-7-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidin-1-carbonato de *terc*-butilo (7)*

A una solución de 7-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina (100 mg, 462,4 umol) y 3-(cianometil)azetidin-1-carbonato de *terc*-butilo (90 mg, 463,4 umol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió gota a gota DBU (140,8 mg, 924,8 umol) bajo la protección de nitrógeno. La mezcla se agitó a 30 °C para reaccionar durante 12 horas. La LC-MS detectó y mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 mlx3). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (30 ml), se secó con sulfato sódico anhídrico y se filtró y se secó por centrifugación para dar el residuo de 3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-7-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidin-1-carbonato de *terc*-butilo (190 mg, 80 % de rendimiento) en forma de un producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) Calc. para C₂₀H₂₂N₆O₂S [M+H]⁺ 410, encontrado 411.

Etapa 7: Preparación de cianuro de 2-(3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-7-il)-1H-pirazol-1-il)-azetidin-3-il) metilo (8)

La mezcla de 3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-7-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil) azetidin-1-carbonato de *terc*-butilo (180 mg, 438,5 umol) y clorhidrato de acetato de etilo (30 ml) se agitó a 25 °C para reaccionar durante 1 hora. La LCMS detectó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se secó por centrifugación directamente para dar un sólido de color amarillo de cianuro de 2-(3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-7-il)-1H-pirazol-1-il)-azetidin-3-il)metilo (150 mg, 78,9 % de rendimiento, sal de HCl) en forma de un producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) Calc. para C₁₅H₁₄N₆S [M+H]⁺ 310, encontrado 310.

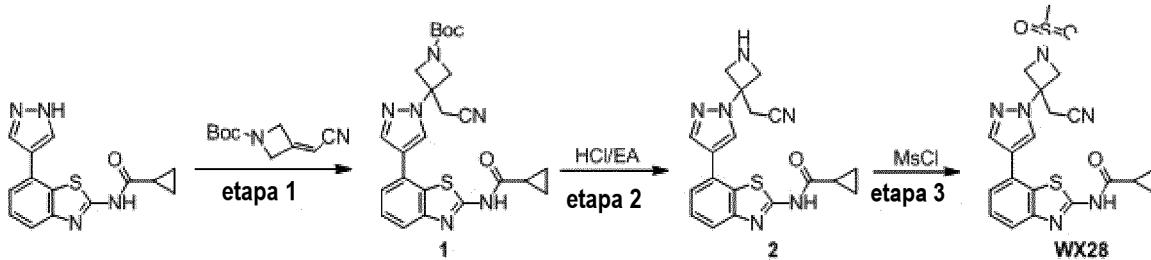
Etapa 8: Preparación de cianuro de 2-(3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-7-il)-1H-pirazol-1-il)-(metilsulfonil)azetidin-3-il)metilo (WX27)

A cianuro de 2-(3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-7-il)-1H-pirazol-1-il)-azetidin-3-il) metilo (150 mg, 345,9 umol, sal de HCl) y Et₃N (140 mg, 1,4 mmol) en diclorometano (3 ml) se les añadió gota a gota MsCl (80 mg, 698,9 umol) a 0 °C bajo la protección de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C para reaccionar durante 1 hora. La LC-MS detectó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (15 mlx3). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (5 ml), se secó con sulfato sódico anhídrico y se filtró y se secó por centrifugación. El residuo se purificó a través de cromatografía de capa fina preparativa (DMC:MeOH=10:1) para dar cianuro de 2-(3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-7-il)-1H-pirazol-1-il)-(metilsulfonil)azetidin-3-il) metilo (30 mg, 20,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ =

8,55 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,56 (s, 2 H), 7,28 - 7,31 (m, 2 H), 7,25 - 7,28 (m, 1 H), 4,54 (d, $J = 9,29$ Hz, 2 H), 4,27 (d, $J = 9,29$ Hz, 2 H), 3,66 (s, 2 H), 3,14 (s, 3 H). MS (ESI) Calc. para $C_{16}H_{16}N_6O_2S_2 [M+H]^+$ 389, encontrado 389.

Ejemplo 23

5



Etapa 1: Preparación de 3-(cianometil)-3-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)benzo[d]tiazol-7-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carbonato de *terc*-butilo

A N-[7-(1H-pirazol-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (100 mg, 351,7 umol) y 3-(cianometileno)azetidin-carbonato de *terc*-butilo (100 mg, 513,5 umol) en acetona (3 ml) se les añadió gota a gota DBU (107 mg, 703,4 umol) bajo la protección de nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C para reaccionar durante 12 horas. La TLC (PE:EA=1:1) detectó y mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 mlx3). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (5 ml), se secó con sulfato sódico anhídrico y se filtró y se secó por centrifugación. El residuo se separó y se purificó a través de TLC preparativa (PE:EA=1:1) para dar 3-(cianometil)-3-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)benzo[d]tiazol-7-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carbonato de *terc*-butilo (80 mg, 47,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ = 11,30 (s a, 1 H), 8,05 (d, $J = 12,05$ Hz, 2 H), 7,75 (d, $J = 7,78$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,53 (m, 1 H), 7,43 - 7,47 (m, 1 H), 4,58 (d, $J = 9,79$ Hz, 2 H), 4,32 (d, $J = 9,54$ Hz, 2 H), 3,31 (s, 2 H), 1,74 (dc, $J=7,97$, 3,95 Hz, 1 H), 1,51 (s, 9 H), 1,27 - 1,31 (m, 2 H), 1,01 - 1,09 (m, 2 H). MS (ESI) Calc. para $C_{24}H_{26}N_6O_3S [M+H]^+$ 479, encontrado 479.

Etapa 2: Preparación de N-(7-(1-(3-(cianometil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

La mezcla de 3-(cianometil)-3-(4-(2-(ciclopropanocarboxamido)benzo[d]tiazol-7-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-carbonato de *terc*-butilo (80 mg, 167,2 umol) y clorhidrato de acetato de etilo (30 ml) se agitó a 25 °C para reaccionar durante 1 hora. La LCMS detectó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se secó por centrifugación directamente. El residuo se disolvió en agua (50 ml), se ajustó con la solución acuosa de NaHCO₃ saturado a débilmente alcalino ($pH > 7$) y después se extrajo con acetato de etilo (15 mlx3). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (5 ml), se secó con sulfato sódico anhídrico y se filtró y se secó por centrifugación para dar un sólido de color amarillo de N-(7-(1-(3-(cianometil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (60 mg, 85,4 % de rendimiento, pureza del 90 %) en forma de un producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) Calc. para $C_{19}H_{18}N_6OS [M+H]^+$ 37, encontrado 378.

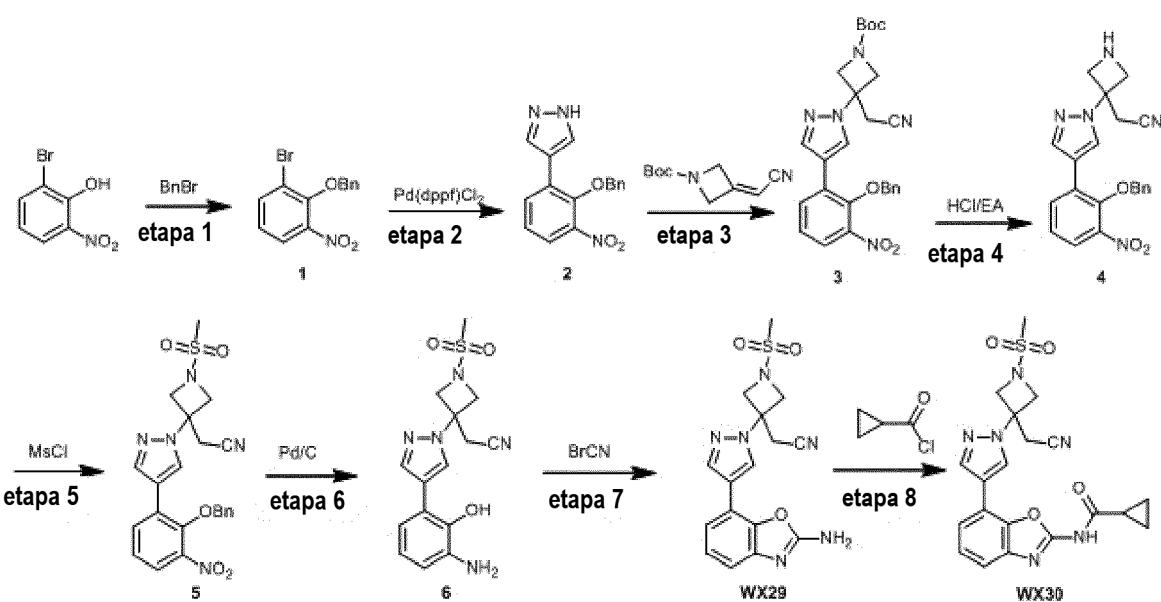
Etapa 3: Preparación de N-(7-(1-(3-(cianometil)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

A una solución de N-(7-(1-(3-(cianometil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (60 mg, 158,54 umol) y trietilamina (50 mg, 494,6 umol) en diclorometano (5 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metilsulfonilo (50 mg, 436,5 umol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas y se agitó de forma continua a 25 °C durante 1 hora. Tanto la LC-MS como la TLC detectaron y mostraron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 mlx3). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (5 ml), se secó con sulfato sódico anhídrico y se filtró y se secó por centrifugación. El residuo se separó y se purificó a través de TLC preparativa (PE:EA=1:1) para dar N-(7-(1-(3-(cianometil)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (45 mg, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ = 12,26 (s a, 1 H), 8,07 (s, 2 H), 7,74 (d, $J = 7,78$ Hz, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 4,63 (d, $J = 9,03$ Hz, 2 H), 4,30 (d, $J = 9,03$ Hz, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 1,72 - 1,80 (m, 1 H), 1,26 (d, $J = 3,26$ Hz, 2 H), 1,01 (dd, $J=7,40$, 2,89 Hz, 2 H). MS (ESI) Calc. para $C_{20}H_{20}N_6O_3S_2 [M+H]^+$ 457, encontrado 457.

55

Ejemplo 24



5 A 2-bromo-6-nitrofenol (5,2 g, 23,9 mmol) y K_2CO_3 (3,6 g, 26,3 mmol) en acetonitrilo (100 ml) fue bromuro de bencilo (4,3 g, 25,3 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. La TLC (PE:EA=10:1) detectó y mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se eluyó con acetato de etilo (10 ml x 3). Despues del filtrado se secó por centrifugación, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (20 ml) y agua salada saturada (20 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhídrico, se filtró y se secó por centrifugación para dar un sólido de color amarillo de 2-(benciloxi)-1-bromo-3-nitrobenceno (7,50 g, 91,51 % de rendimiento) en forma de un producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,84 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,03 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 6,53 Hz, 2 H), 7,37 - 7,45 (m, 3 H), 7,16 (t, J = 8,28 Hz, 1 H), 5,21 (s, 2 H). MS (ESI) Calc. para $C_{13}H_{10}BrNO_3$ [M+H] $^+$ 308, encontrado 308.

15 Etapa 2: Preparación de 4-(2-(benciloxi)-3-nitrofenil)-1H-pirazol

20 A 2-(benciloxi)-1-bromo-3-nitrobenceno (1,0 g, 3,3 mmol) y ácido 1H-pirazol-4-borónico pinacol éster-1-carbonato de *terc*-butilo (1,0 g, 3,4 mmol) en dioxano (30 ml) se les añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (250 mg, 341,7 umol), K_2CO_3 (1,4 g, 9,8 mmol) y H_2O (2,5 ml) bajo la protección de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C para reaccionar durante 12 horas. Tanto la TLC (PE:EA=1:1) como la LC-MS detectaron y mostraron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (5 ml), se secó con sulfato sódico anhídrico y se filtró y se secó por centrifugación. El residuo se separó y se purificó a través de cromatografía en columna (PE:EA=1:1) para dar 4-(2-(benciloxi)-3-nitrofenil)-1H-pirazol (900 mg, 89,1 % de rendimiento) en forma de un producto oleoso de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,03 (s, 2 H), 7,70 - 7,78 (m, 2 H), 7,33 - 7,39 (m, 5 H), 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 4,87 (s, 2 H). MS (ESI) Calc. para $C_{16}H_{13}N_3O_3$ [M+H] $^+$ 296, encontrado 296.

30 Etapa 3: Preparación de 3-(4-(2-(benciloxi)-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidin-1-carbonato de *terc*-butilo

35 A 4-(2-(benciloxi)-3-nitrofenil)-1H-pirazol (900 mg, 3,1 mmol) y 3-(cianometilen)azetidin-1-carbonato de *terc*-butilo (900 mg, 4,6 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se les añadió gota a gota DBU (928 mg, 6,1 mmol) a 0 °C bajo la protección de nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C para reaccionar durante 3 horas. La TLC (PE:EA=1:1) detectó y mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (5 ml), se secó con sulfato sódico anhídrico y se filtró y se secó por centrifugación. El residuo se separó y se purificó a través de cromatografía en columna (PE:EA=1:1) para dar 3-(4-(2-(benciloxi)-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidin-1-carbonato de *terc*-butilo (1,00 g, 60,3 % de rendimiento) en forma de un producto oleoso de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,96 (d, J = 9,03 Hz, 2 H), 7,71 - 7,76 (m, 2 H), 7,32 - 7,40 (m, 5 H), 7,27 - 7,31 (m, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 4,24 (d, J = 9,54 Hz, 2 H), 4,12 (d, J = 9,03 Hz, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 1,48 (s, 9 H). MS (ESI) Calc. para $C_{26}H_{27}N_5O_5$ [M+H] $^+$ 490, encontrado 490.

40 Etapa 4: Preparación de 2-(3-(4-(2-(benciloxi)-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo

45

La mezcla de 3-(4-(2-(benciloxi)-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidin-1-carbonato (1,0 g, 2,04 mmol) y clorhidrato de acetato de etilo (50 ml) se agitó a 25 °C para reaccionar durante 3 horas. La LC-MS detectó y mostró que la reacción se había completado.

5 Después de secar por centrifugación la mezcla de reacción, el residuo se disolvió en agua (50 ml), se ajustó con solución NaHCO₃ saturada para neutralidad pH=7 y después se extrajo con acetato de etilo (15 mlx4). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (2 ml), se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró y se secó por centrifugación para dar un aceite de color naranja de 2-(3-(4-2-(benciloxi)-3-nitrofenil-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo (900 mg, 90,6 % de rendimiento) en forma de un producto en bruto que puede usarse directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) Calc. para C₂₁H₁₉N₅O₃ [M+H]⁺ 390, encontrado 390.

10 **Etapa 5:** Preparación de 2-(3-(4-2-(benciloxi)-3-nitrofenil-1H-pirazol-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo

A 2-(3-(4-2-(benciloxi)-3-nitrofenil-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo (900 mg, 2,3 mmol) y trietilamina (730 mg, 7,2 mmol) en diclorometano (10 ml) se les añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (529 mg, 4,6 mmol) a 0 °C bajo la protección de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C para reaccionar durante 1 hora. La LC-MS detectó y mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (20 mlx3). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (5 ml), se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró y se secó por centrifugación. El residuo se separó y se separó a través de cromatografía en columna (PE:EA=1:1(0,5 % de Et₃N)) para dar 2-(3-(4-2-(benciloxi)-3-nitrofenil-1H-pirazol-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (450 mg, 37,5 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,98 (d, J=12,55 Hz, 2 H), 7,71 - 7,78 (m, 2 H), 7,34 - 7,41 (m, 5 H), 7,30 (t, J = 8,03 Hz, 1 H), 4,88 - 4,93 (m, 2 H), 4,33 (d, J=9,03 Hz, 2 H), 4,09 (d, J=9,54 Hz, 2 H), 3,21 (s, 2 H), 2,95 (s, 3 H). MS (ESI) Calc. para C₂₂H₂₁N₅O₅S [M+H]⁺ 468, encontrado 468.

25 **Etapa 6:** Preparación de 2-(3-(4-(3-amino-2-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo

A 2-(3-(4-2-(benciloxi)-3-nitrofenil-1H-pirazol-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (400 mg, 855,6 umol) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió Pd/C (200 mg, 1,9 mmol) bajo la protección de nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C para reaccionar durante 1,5 horas. La LC-MS detectó y mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el Pd/C, después se evaporó y se concentró ligeramente para dar 2-(3-(4-(3-amino-2-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (300 mg, 80,75 %) en forma de un amarillo claro, que puede usarse directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) Calc. para C₁₅H₁₇N₅O₃S [M+H]⁺ 348, encontrado 348.

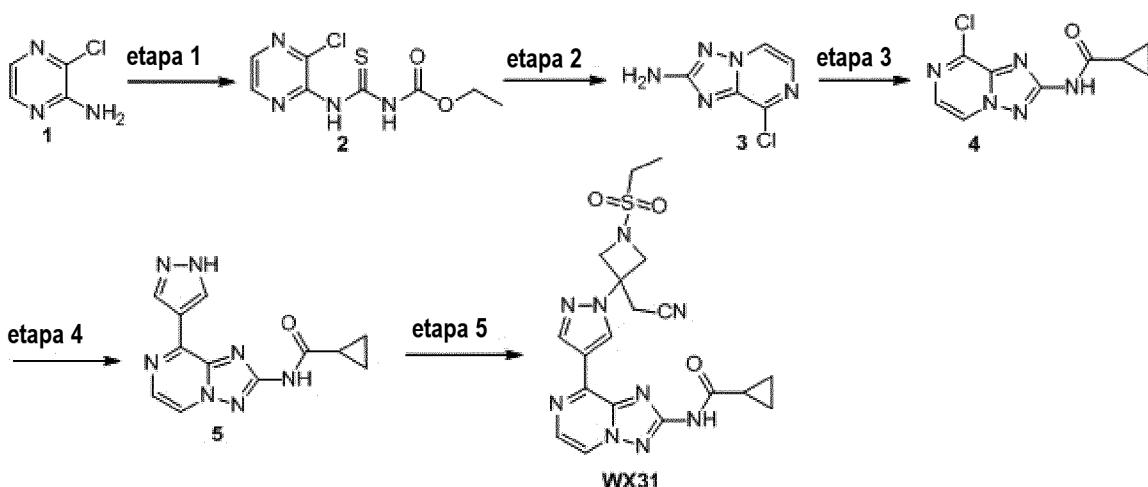
35 **Etapa 7:** Preparación de 2-(3-(4-(2-aminobenzo[d]oxazol-7-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo

A 2-(3-(4-(3-amino-2-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (300 mg, 863,58 umol) en solución de acetato de etilo (10 ml) se le añadió bromuro de cianógeno (100 mg, 944,1 umol) bajo la protección de nitrógeno. La mezcla se agitó a 50 °C para reaccionar durante 12 horas. La LC-MS y la TLC (DCM:MeOH=10:1) detectaron y mostraron que la reacción se había completado. Después la mezcla de reacción se secó directamente por centrifugación, se disolvió en DCM:MeOH=10:1 (3 ml), se separó y se purificó a través de TLC preparativa (DCM:MeOH=10:1) para dar 2-(3-(4-(2-aminobenzo[d]oxazol-7-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (200 mg, 56,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,26 (s a, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,26 - 7,28 (m, 2 H), 7,24 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 4,65 (d, J=9,03 Hz, 2 H), 4,28 (d, J=9,29 Hz, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 3,04 (s, 3 H). MS (ESI) Calc. para C₁₆H₁₆N₆O₃S [M+H]⁺ 373, encontrado 373.

Etapa 8: Preparación de N-(7-(1-(3-(cianometil)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (WX30)

50 A 2-(3-(4-(2-aminobenzo[d]oxazol-7-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo (100 mg, 268,5 umol) y trietilamina (54 mg, 537,1 umol) en acetonitrilo (3 ml) se les añadió gota a gota cloruro de ácido ciclopropanocáboxílico (30 mg, 287,3 umol) bajo la protección de nitrógeno. La mezcla se agitó a 30 °C para reaccionar durante 12 horas. La LCMS detectó y mostró un bajo rendimiento para la reacción. La mezcla de reacción se secó directamente por centrifugación y el residuo se separó y se purificó a través de TLC preparativa (DCM:MeOH=10:1) para dar N-(7-(1-(3-(cianometil)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)benzo[d]oxazol-2-il)ciclopropanocarboxamida (10 mg, 8,45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,05 (s a, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,60 (d, J=7,53 Hz, 1 H), 7,44 (d, J=7,53 Hz, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 4,52 (d, J=9,29 Hz, 2 H), 4,30 (d, J=9,03 Hz, 2 H), 3,66 (s, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 2,14 (s a, 1 H), 0,96 (d, J = 5,52 Hz, 4 H). MS (ESI) Calc. para C₂₀H₂₀N₆O₄S [M+H]⁺ 441, encontrado 441.

60 **Ejemplo 25**



Etapa 1: Preparación de N-[3-cloropirazin-2-il]tiocarbamoil]carbamato de etilo

- 5 A 3-cloropirazin-2-amina (8,7 g, 67,2 mmol) disuelta en THF (100 ml) se le añadió isotiocianato de etilo (9,7 g, 73,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 27 °C para reaccionar durante 48 horas hasta que la LC-MS mostró reacción completa. El disolvente de la mezcla de reacción THF se secó por centrifugación a presión reducida para dar un producto en bruto de N-[3-cloropirazin-2-il]tiocarbamoil] carbamato de etilo que se lavó con *terc*-butil metil éter, se secó y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (pureza suficiente). MS (ESI) Calc. para $C_8H_9ClN_4O_2S$ [M+H]⁺ 261, encontrado 261.
- 10

Etapa 2: Preparación de 8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina

- 15 Se suspendió cloruro de hidroxilamina (20,0 g, 287,7 mmol) en 100 ml de mezcla de etanol y metanol (1:1) y después se añadió DIEA (22,3 g, 172,6 mmol). Después la mezcla resultante se agitó a 27 °C para reaccionar durante 1 hora, se añadió N-[3-cloropirazin-2-il]tiocarbamoil]carbamato de etilo (15,0 g, 57,54 mmol) a este sistema y se calentó a reflujo (70 °C) lentamente durante 3 horas. Después de que la LC-MS mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con agua y MTBE y después se secó al vacío (60 °C) para dar 8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (6,50 g, 64,62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) Calc. para $C_5H_4ClN_5$ [M+H]⁺ 170, encontrado 170.
- 20

Etapa 3: Preparación de N-(8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il) ciclopropanocarboxamida

- 25 A 8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (2,0 g, 11,8 mmol) disuelta en CH₃CN anhidro (30 ml) se le añadió Et₃N (3 g, 29,5 mmol) a 5 °C, seguido de la adición de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico (3,1 g, 29,5 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 28 °C y se agitó hasta que la LC-MS mostró que todo el material de partida se consumió. En caso necesario, se añadió más Et₃N (7,1 mmol) y cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico (7,1 mmol) para asegurar la reacción completa. El disolvente se secó por filtración a presión reducida para dar el residuo. El residuo se batió con Et₂O (50 ml), el sólido se recogió por filtración, se lavó con H₂O (2x50 ml), acetona (50 ml) y Et₂O (50 ml) y después se secó al vacío para dar N-(8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (1,2 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) Calc. para $C_9H_8ClN_5O$ [M+H]⁺ 237, encontrado 237.
- 30

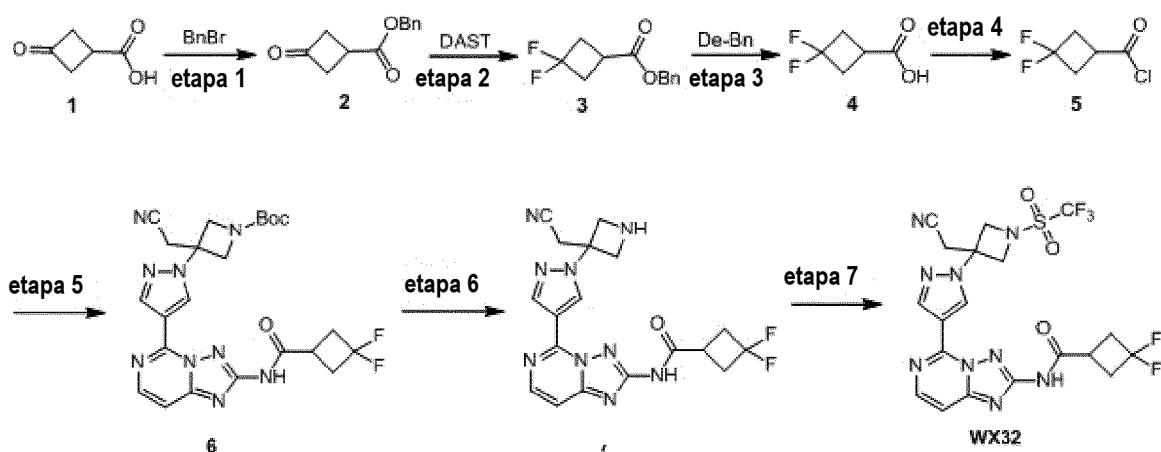
Etapa 4: Preparación de N-[8-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclopropanocarboxamida

- 35 A N-(8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (100 mg, 420,8 umol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (122,5 mg, 631,2 umol) y K2C03 (175 mg, 1,3 mmol), disueltos en el disolvente mezclado de H₂O (1 ml)/dioxano(4 ml), se les añadió Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (34 mg, 42,08 umol). Después de vaciar y llenar con nitrógeno, la mezcla se agitó a 100 °C para reaccionar durante 3 horas. Después de que la LC-MS mostró que la reacción se había completado, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de lecho de diatomeas y la diatomita se lavó con DCM (30 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada, se secó con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se secó por centrifugación a presión reducida y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía de capa fina (DCM/MeOH=10:1) para dar N-[8-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclopropanocarboxamida (70 mg, 8,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS ((ESI)) Calc. para $C_{12}H_{11}N_7O$ [M+H]⁺ 270, encontrado 270.
- 40
- 45

Etapa 5: Preparación de N-[8-[1-[3-(cianometil)-1-ethylsulfonilazetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclopropanocarboxamida (WX31)

A N-[8-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclopropanocarboxamida (120 mg, 445,7 umol) y 2-(1-ethylsulfonilazetidin-3-iliden) acetonitrilo (125 mg, 668,5 umol) disueltos en DMF (10 ml), se les añadió DBU (136 mg, 891 umol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C para reaccionar durante 16 horas. Después de que la LC-MS mostró que la reacción se había completado, el disolvente se secó por centrifugación a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La solución resultante se lavó con 1 N de HCl (10 ml) y agua salina (20 ml), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhídrico y el disolvente se secó por centrifugación. El residuo se purificó a través de cromatografía de capa fina preparativa (EP/AE=1:4) para dar un compuesto en bruto, que se purificó y se liofilizó a través de HPLC preparativa (HCl) para dar N-[8-[1-[3-(cianometil)-1-ethylsulfonilazetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]ciclopropan-carboxamida (40 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ = 8,07 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,86 (dd, J = 7,2, 13,2 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44-7,42 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,44 (d, J = 4,8 Hz, 4H), 3,26 (d, J = 4,8 Hz, 4H), 2,95 (m, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,74 (m, 2H). MS (ESI) Calc. para C₁₉H₂₁N₉O₃S [M+H]⁺ 456, encontrado 456.

15 Ejemplo 26



Etapa 1: Preparación de 3-oxociclobutanocarboxilato de bencilo

20 Se disolvieron ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (3,0 g, 26,3 mmol), bromuro de bencilo (6,7 g, 39,4 mmol) y carbonato potásico (7,3 g, 52,6 mmol) en acetona (30 ml) y después se calentó a refluro durante 10 horas. Después de que la TLC mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 mlx2). La fase orgánica combinada se lavó con agua salada saturada (50 ml), se secó con sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10:1) para dar 3-oxociclobutanocarboxilato de bencilo (2,5 g, 41,9 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. MS (ESI) Calc. para C₁₂H₁₂O₃ [M+H]⁺ 205, encontrado 205.

30 Etapa 2: Preparación de 3,3-difluorociclobutanocarboxilato de bencilo

Al 3-oxociclobutanocarboxilato de bencilo (1,0 g, 4,9 mmol) en diclorometano (35 ml), se le añadió gota a gota DAST (1,6 g, 9,8 mmol) a -60 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a 15 °C y se agitó durante 10 horas. Después de que la TLC mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) para inactivar la reacción, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 mlx2). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (10 ml), se secó con sulfato sódico anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=20:1~10:1) para dar 3,3-difluorociclobutanocarboxilato de bencilo (450 mg, 36,54 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) Calc. para C₁₂H₁₂F₂O₂ [M+H]⁺ 227, encontrado 227.

40 Etapa 3: Preparación de ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico

45 A una solución de 3,3-difluorociclobutanocarboxilato de bencilo (450 mg, 2,0 mmol) disuelto en etanol (10 ml), se le añadió Pd/C (10 %, 40 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas en atmósfera de hidrógeno (15 psi (103,42 kPa)). Después de que la TLC mostró que la reacción se había completado, el sólido se eliminó por filtración, el filtrado se concentró al vacío para dar ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (250 mg, 83,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) Calc. para C₅H₆F₂O₂ [M+H]⁺ 137, encontrado 137.

Etapa 4: Preparación de cloruro de 3,3-difluorociclobutan carbonilo

A una solución de ácido 3,3-difluorociclobutan carboxílico (230 mg, 1,69 mmol) y DMF (13 mg, 169,0 umol) disueltos en diclorometano (5 ml), se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (322 mg, 2,5 mmol) a 0 °C. Despues de la

- 5 adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Despues de que la TLC mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar cloruro de 3,3-difluorociclobutan carbonilo (300 mg, un producto en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) Calc. para $C_5H_5ClF_2O [M+H]^+$ 155, encontrado 155.

- 10 **Etapa 5:** Preparación de *terc*-butil ácido 3-(cianometil)-3-[4-[2-[(ácido 3,3-difluorociclobutan carboxílico)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ilpirazol-1-il]azetidin-1-carboxílico

15 A una solución de *terc*-butil ácido 3-[4-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)pirazol-1-il]-3-(cianometil)-azetidin-1-carboxílico (395 mg, 1,0 mmol), DMAP (13 mg, 110 umol) y piridina (396 mg, 5 mmol), disuelto en diclorometano (8 ml), se le añadió cloruro de 3,3-difluorociclobutan carbonilo (294 mg, 1,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 10 horas. La reacción se completó según mostró la LCMS. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (15 mlx2). La fase orgánica combinada se lavó con agua salada saturada (10 ml), se secó con sulfato sódico anhídrido, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó a

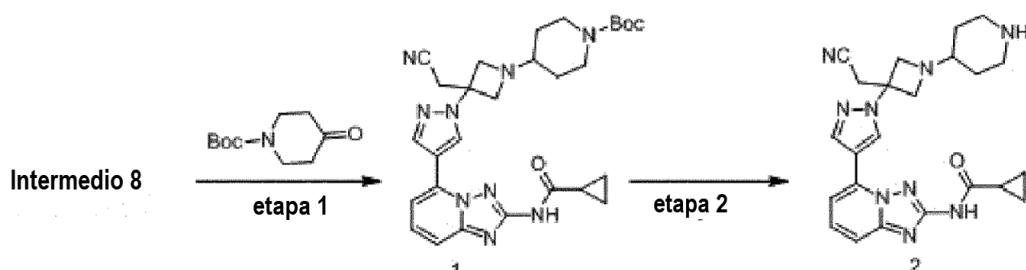
- 20 través de TLC preparativa (acetato de etilo/éter de petróleo =1:0) para dar *terc*-butil ácido 3-(cianometil)-3-[4-[2-[(ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ilpirazol-1-il]azetidin-1-carboxílico (80 mg, 12,00 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) Calc. para $C_{23}H_{25}F_2N_9O_3 [M+H]^+$ 514, encontrado 514.

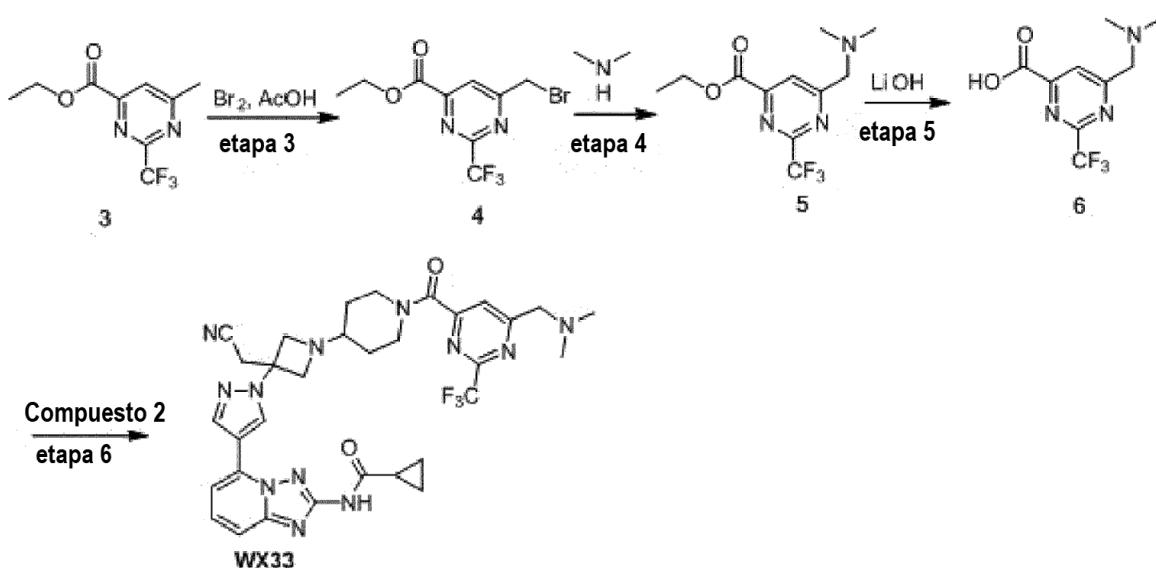
- 25 **Etapa 6:** Preparación de N-[5-[1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]-3,3-difluorociclobutanocarboxamida

30 A una solución de *terc*-butil ácido 3-(cianometil)-3-[4-[2-[(ácido 3,3-difluorociclobutan carboxílico)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ilpirazol-1-il]azetidin-1-carboxílico (80 mg) disuelto en diclorometano (5 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (765 mg, 6,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se completó según mostró la LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar N-[5-[1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]-3,3-difluorociclobutanocarboxamida (100 mg, producto en bruto, sal de TFA) en forma de un sólido de color pardo. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI) Calc. para $C_{18}H_{17}F_2N_9O [M+H]^+$ 414, encontrado 414.

Etapa 7: Preparación de N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(trifluorometilsulfonil)azetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]-3,3-difluorociclobutanocarboxamida (WX32)

- 40 A N-[5-[1-[3-(cianometil)azetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]-3,3-difluorociclobutanocarboxamida (100 mg, 189,61 umol, sal de TFA) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (38 mg, 227,5 mmol) y después se le añadió trietilamina (96 mg, 948,1 umol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La reacción se completó según mostró la LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó a través de HPLC preparativa para dar N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(trifluorometilsulfonil)azetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-il]-3,3-difluorociclobutanocarboxamida (3 mg, 2,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) Calc. para $C_{19}H_{16}F_5N_9O_3S [M+H]^+$ 546, encontrado 546.

Ejemplo 27



5 *Etapa 1:* Preparación de 4-[3-(cianometil)-3-[4-[2-(ciclopropilcarbonil)amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]piridilbutan-1-il]azetidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1)

Al intermedio 8 (250 mg, 689,9 umol), 4-oxo-piperidin-carboxilato de *terc*-butilo (137 mg, 689,9 umol) y Na-BH(OAc)₃ (292 mg, 1,4 mmol), disueltos en THF (3 ml), se les añadió DIEA (446 mg, 3,5 mmol). El sistema se vacía y se rellena con nitrógeno. Después, la mezcla se agitó a 26 °C para reaccionar durante 12 horas. Después de que la LC-MS mostró que la reacción se había completado, la mezcla se filtró y el filtrado se lavó con agua (3 ml) y después se extrajo con EA (5 mlx3). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (3 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida para eliminar el filtrado. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/ MeOH= 20/1) para dar un sólido de color amarillo (143,00 mg, 37,99 % de rendimiento). MS ESI Calc. para C₂₈H₃₅N₉O₃ [M+H]⁺ 546, encontrado 546.

15 *Etapa 2:* Preparación de N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(4-piperidin-1-yl)piperidin-1-yl]carboximido]methyl]cyclopropanocarboxamida (2)

20 A 4-[3-(cianometil)-3-[4-[2-(ciclopropilcarbonil)amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]piridilbutan-1-il]azetidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (143 mg, 262,1 umol) disuelto en diclorometano (5 ml) se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a 26 °C para reaccionar durante 3 horas. Después de que la LC-MS mostró que la reacción se había completado, la mezcla se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente para dar un sólido de color amarillo (56 mg, producto en bruto). Este producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. MS ESI Calc. para C₂₃H₂₇N₉O [M+H]⁺ 446, encontrado 446.

25 *Etapa 3:* Preparación de 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxilato de etilo (3)

30 A 6-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxilato de etilo (2,0 g, 8,5 mmol) disuelto en ácido acético (12 ml) se le añadió gota a gota Br₂ (1,4 g, 8,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C para reaccionar durante 30 min. Después de que la LC-MS mostró que la reacción se había completado, la mezcla se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se separó a través de preparación (EP/AE=3/1) para dar un líquido oleoso de color amarillo (610 mg, 12,3 % de rendimiento). MS ESI Calc. para C₉H₈BrF₃N₂O₂ [M+H]⁺ 313, encontrado 313.

35 *Etapa 4:* Preparación de 6-[(dimetilamino)methyl]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxilato de etilo (4)

40 A 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxilato de etilo (610 mg, 2,0 mmol) y N-dimetilmelanamina (318 mg, 3,9 mmol), disueltos en diclorometano (20 ml), se les añadió gota a gota trietilamina (592 mg, 5,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 0,5 horas. Después de que la LC-MS mostró que la reacción se había completado, el filtrado se lavó con agua (20 ml) y después se extrajo con EA (20 mlx3). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (20 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida para eliminar el filtrado. El residuo se separó y se purificó a través de preparación (EP/AE= 3/1) para dar un líquido de color amarillo (310 mg, 51,6 % de rendimiento). MS ESI Calc. para C₁₁H₁₄F₃N₃O₂ [M+H]⁺ 278, encontrado 278.

45 *Etapa 5:* Preparación de ácido 6-[(dimetilamino)methyl]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxílico (5)

A 6-[(dimetilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxilato de etilo (310 mg, 1,1 mmol) disuelto en tetrahidrofuran (8 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidróxido de litio (54 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 0,5 horas. Después de que la LC-MS mostró que la reacción se había completado, la mezcla se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente para dar un líquido oleoso de color amarillo (314 mg) que se usó directamente sin purificación. MS ESI Calc. para $C_9H_{10}F_3N_3O_2 [M+H]^+$ 250, encontrado 250.

Etapa 6: Preparación de N-(5-(1-(3-(cianometil)-1-(1-(6-((dimetilamino)metil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbonil)piperidin-4-il)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]ciclopropanocarboxamida (WX33)

- 10 A una solución de N-[5-[1-[3-(cianometil)-1-(4-piperidina)azetidin-3-il]pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (48 mg, 107,7 umol), el compuesto 2 (27 mg, 107,7 umol), EDCI (52 mg, 269,4 umol) y HOBt (36 mg, 269,4 umol), disueltos en DMF (3 ml), se les añadió TEA (55 mg, 538,7 umol). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C para reaccionar durante 12 horas. Después de que la LC-MS mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se disolvió en EA (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EA (2x 15 ml) dos veces. La fase orgánica se combinó, se lavó con agua salada saturada (5 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró, se destiló a presión reducida para eliminar el filtrado, se separó a través de preparación para dar un sólido de color blanco (WX33) (5 mg, 6,9 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 9,18 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,57 (ddd, J = 1,1, 8,1, 18,9 Hz, 2H), 3,87 - 3,73 (m, 6H), 3,53 (s, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 1,50 (d, J=10,3 Hz, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 4H), 1,11 - 1,05 (m, 2H), 1,01 - 0,95 (m, 2H). MS ESI Calc. para $C_{33}H_{35}F_3N_{12}O_2 [M+H]^+$ 677, encontrado 677.

Ensayo para la actividad *in vitro* de Jak1, Jak2 y Jak3 cinasa

25 Materiales experimentales

La proteasa humana recombinante de JAK1, JAK2 y JAK3 se encargó de Life technology. el péptido LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Tyr1023) y la antifosfotirosina LANCE Eu-W1024 (PT66) se encargaron de PerkinElmer. Se usó el lector Multimode ELISA, Envision(PerkinElmer).

30 Método experimental

El compuesto de ensayo se diluyó de acuerdo con un gradiente de concentración de tres veces con una concentración final de 10 uM a 0,17 uM a 11 concentraciones en total, cada concentración con dos agujeros complejos, y el contenido de DMSO en la detección fue del 1%.

35 Reacción enzimática de JAK1

40 2 nM de proteína cinasa JAK1, 50 nM de péptido LANCE Ultra ULight™-JAK-1(Tyr1023), 38 uM de ATP, 50 mM de HEPES (pH 7,5), 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EGTA, 2 mM de DTT, BRIJ-35 al 0,01 %. La placa de control es la placa White Proxiplate 384-Plus (PerkinElmer). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 90 min, y el sistema de reacción fue de 10 ul.

45 Reacción enzimática de JAK2

45 0,02 nM de proteína cinasa JAK2, 50 nM de péptido LANCE Ultra ULight™-JAK-1(Tyr1023), 12 uM de ATP, 50 mM de HEPES (pH 7,5), 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EGTA, 2 mM de DTT, BRIJ-35 al 0,01 %. La placa de control es la placa White Proxiplate 384-Plus (PerkinElmer). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 60 min, y el sistema de reacción fue de 10 ul.

50 Reacción enzimática de JAK3

55 0,05 nM de proteína cinasa JAK2, 50 nM de péptido LANCE Ultra ULight™-JAK-1(Tyr1023), 4 uM de ATP, 50 mM de HEPES (pH 7,5), 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EGTA, 2 mM de DTT, BRIJ-35 al 0,01 %. La placa de control es la placa White Proxiplate 384-Plus (PerkinElmer). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 90 min, y el sistema de reacción fue de 10 ul.

Determinación durante la reacción

60 Se añadieron 10 ul de reactivo de detección a la placa de reacción, en donde la concentración final de antifosfotirosina LANCE Eu-W1024 (PT66) fue de 2 nM, la concentración final de EDTA fue de 10 nM, se incubó a temperatura ambiente durante 60 min, con el lector de Envision.

65 Análisis de datos

65 La lectura se convirtió a un índice de inhibición (%) mediante la siguiente fórmula: el índice de inhibición (%)=(Índice

mínimo)/(Máx-Mín)x100 %. Los datos de CI50 se midieron del ajuste de curva de cuatro parámetros (Modelo 205 en XLFIT5, iDBS), tal como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto	JAK2 (nM)	JAK1/JAK2 (veces)	JAK3/JAK2 (veces)
Tofacitinib	4	0,5	0,075
WX00	B	F1	F4
WX01	B	F2	F3
WX02	A	F1	F3
WX03	B	F2	F3
WX04	B	F1	F3
WX05	B	F1	F3
WX06	B	F1	F3
WX07	B	F2	F4
WX08	A	F1	F4
WX09	A	F1	F4
WX10	C	F1	F1
WX11	C	F2	F3
WX12	B	F2	F3
WX13	A	F3	F4
WX14	A	F2	F4
WX15	A	F1	F4
WX16	A	F1	F3
WX17	B	F1	F3
WX18	A	F1	F3
WX19	B	F1	F3
WX20	A	F1	F4
WX21	A	F1	F4
WX22	C	F1	F3
WX23	C	F1	F3
WX24	B	F3	F4
WX25	C	F3	F2
WX26	C	F3	F3
WX27	A	F3	F2
WX28	A	F3	F4
WX29	A	F3	F4
WX30	A	F2	F4
WX31	C	F2	F3
WX32	C	F2	F3
WX33	B	F1	F3

ES 2 734 048 T3

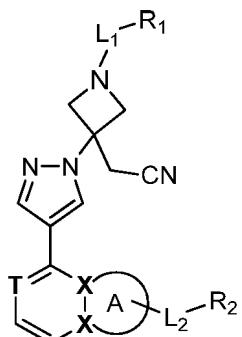
A≤ 10 nM; 10<B≤ 100 nM; 100<C≤ 1000 nM; 1≤ F1≤ 5; 5<F2≤ 10; 10<F3≤ 25; 25< F4≤ 100

Conclusión: La selectividad de los compuestos de la presente invención para JAK2 es superior a la de Tofacitinib.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

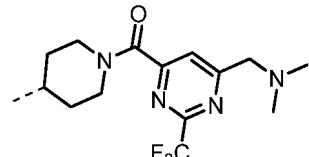


(I)

5

en la que,

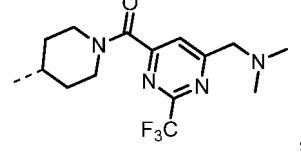
R_1 se selecciona entre H, o se selecciona entre: alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de



- 10 3-7 miembros, arilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros y , que están
opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R;
 L_1, L_2 se seleccionan independientemente entre un enlace sencillo, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -C(=O)-, -NHC(=O)-;
 R_2 se selecciona de: H o se selecciona entre: NH₂, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo
15 de 3-7 miembros, arilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2,
3 o 4 R;
el anillo A se selecciona entre heteroarilo de 5-6 miembros;
X se selecciona independientemente entre N, C;
T se selecciona entre N o C(R);
R se selecciona entre H, halógeno, NH₂, CN, OH o se selecciona entre: alquilo C₁₋₃, heteroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo
20 C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, arilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, que están
opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R';
R' se selecciona entre halógeno, OH, CN, NH₂;
el "hetero" representa heteroátomos o heterogrupos y se selecciona independientemente entre O, S, N, C(=O),
25 S(=O) o S(=O)₂;
el número de heteroátomos o heterogrupos se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 o 4.

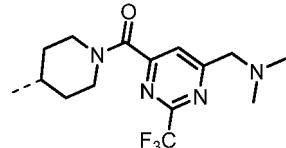
2. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que, R se selecciona independientemente entre H, halógeno, OH, NH₂, CN o se selecciona entre alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R';
30 de manera específica, R se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, Me, Et, N(CH₃)₂, NH(CH₃).

3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en la que, R₁ se selecciona entre H o se selecciona entre alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₃-



- 35 , alquil C₁₋₃-S-alquil C₁₋₃-, alquil C₁₋₃-NH-alquil C₁₋₃-, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₃,
que están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R;

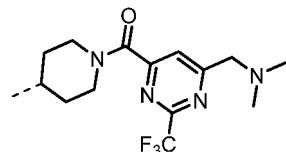
de manera específica, R_1 se selecciona entre H o se selecciona entre M_e ,



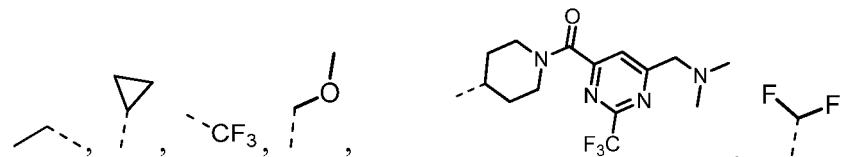
que están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R; más específicamente, R₁ se



de manera específica, R_1 se selecciona entre H o se selecciona entre M_e ,

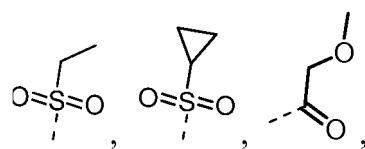


que están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R; más específicamente, R₁ se

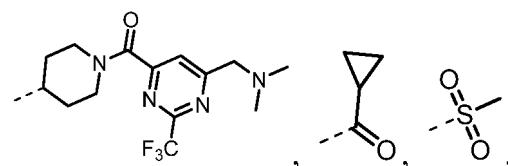


selecciona de: H. Me.

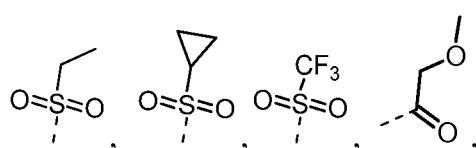
5 4. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que, R₁-



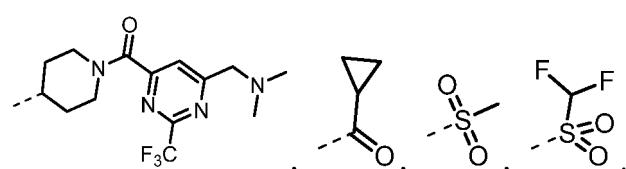
L_1 - se selecciona entre H o se selecciona entre:



que está opcionalmente sustituido con R; de manera



específica. R_1-L_1- se selecciona entre H .

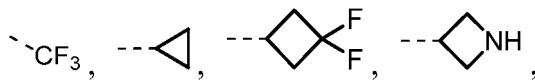


10

5. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que, R₂ se selecciona entre H, NH₂ o se selecciona entre alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, alquil C₁₋₃-O-alquil C₁₋₃-, alquil C₁₋₃-S-alquil C₁₋₃-, alquil C₁₋₃-NH-alquil C₁₋₃-, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, que están opcionalmente sustituidos con R; de manera específica, R₂ se selecciona entre H, NH₂ o se selecciona entre Me,

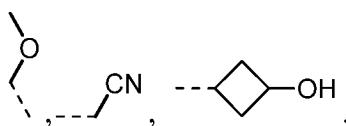


que están opcionalmente sustituidos con R; más

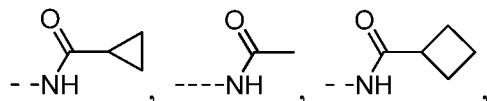


15

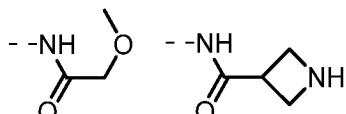
específicamente, R_2 se selecciona de: H, NH₂,



6. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que, R₂-

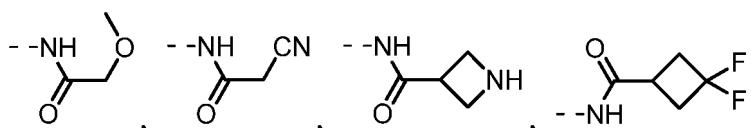
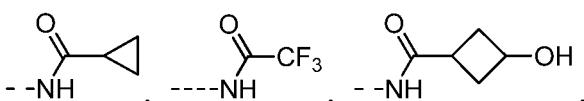


L₂- se selecciona entre H o se selecciona entre: NH₂,

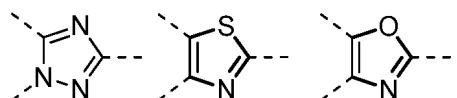


5 que están opcionalmente sustituidos con R'; de manera específica, R₂-L₂-

se selecciona entre: H, NH₂,

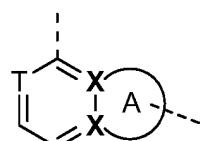


10 7. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que, el anillo A se selecciona entre 1,3,4-triazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo; de manera específica, el anillo A se



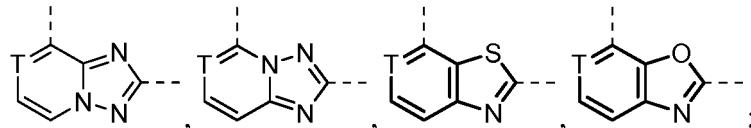
selecciona entre

8. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 7, en la que,

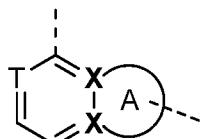


la unidad estructural

se selecciona entre:

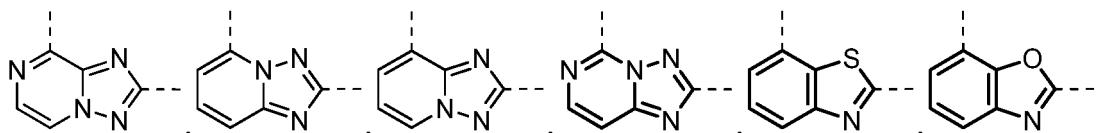


15

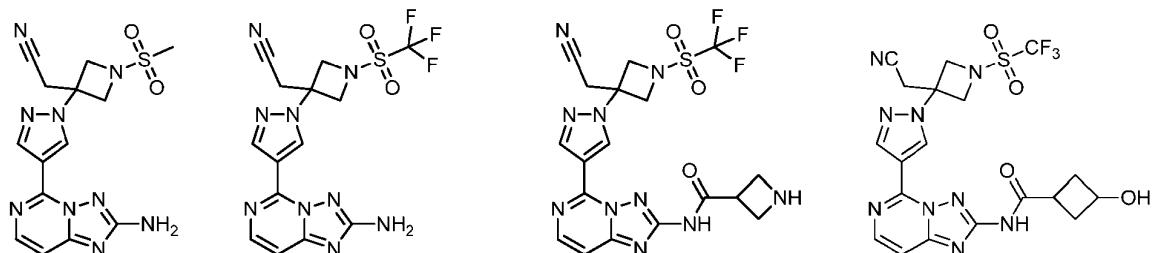
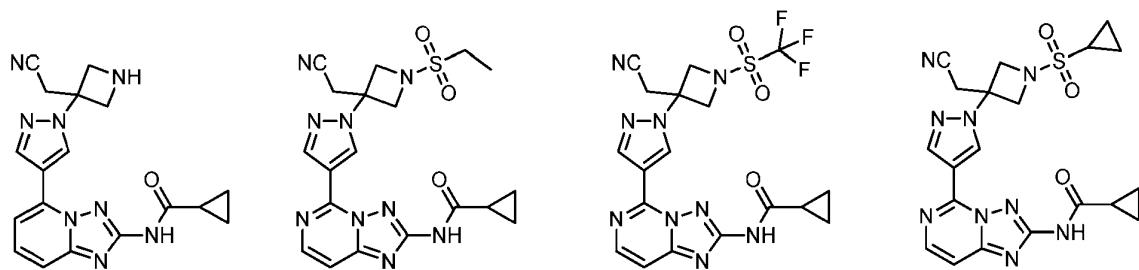


de manera específica, la unidad estructural

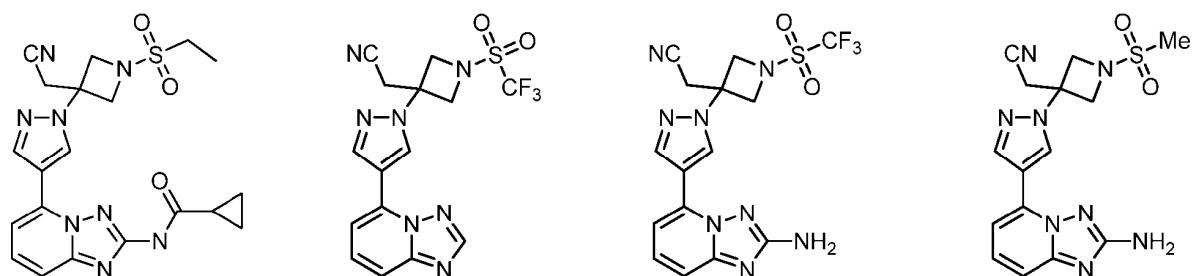
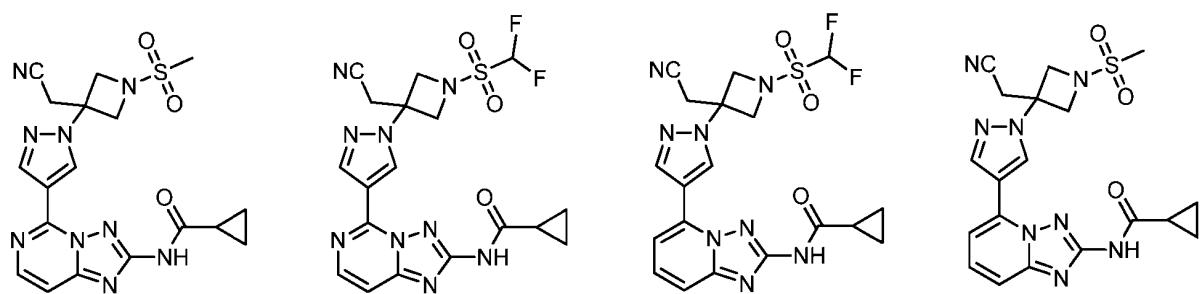
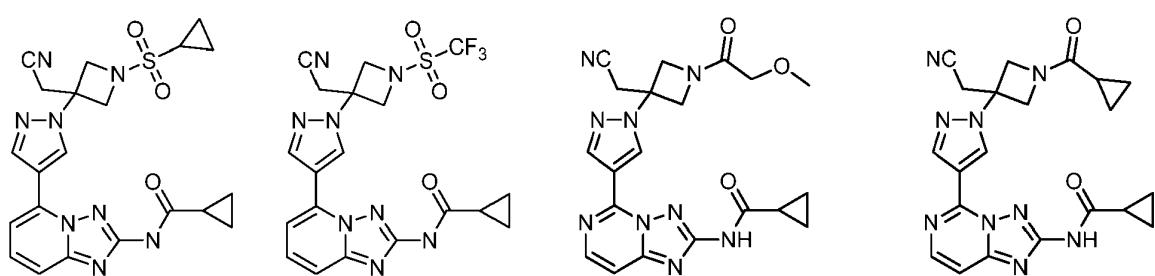
se selecciona entre:

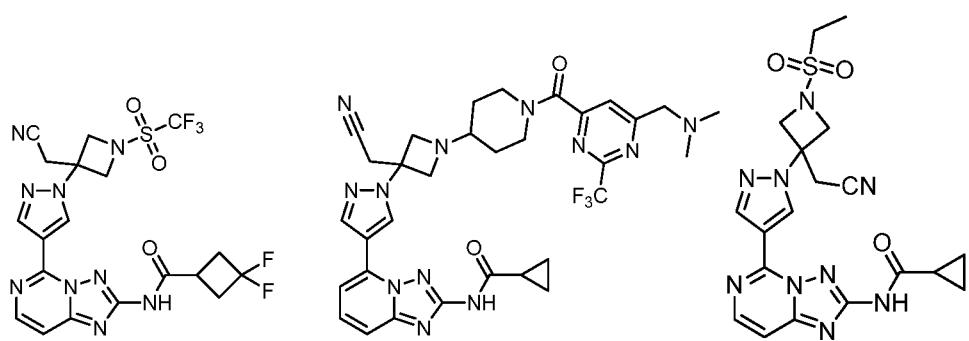
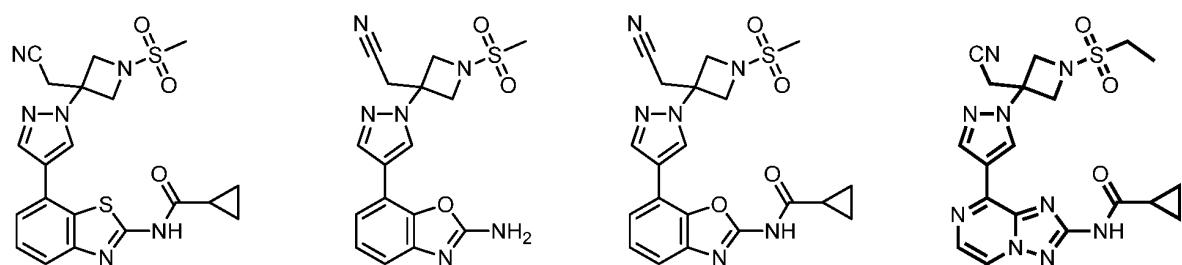
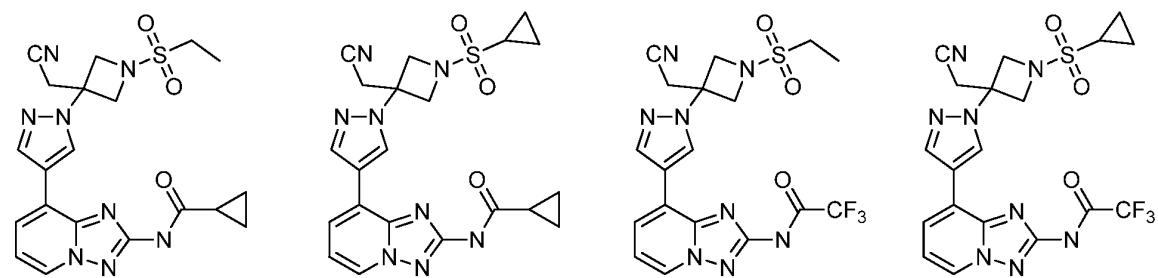


9. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:



5





5

