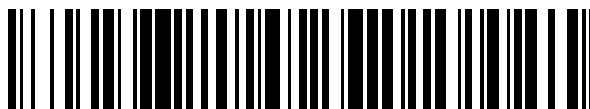


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 309**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2014** **PCT/CN2014/000296**
87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14146490**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2014** **E 14767371 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018** **EP 2976340**

54 Título: **Cicloalquilnitilpirazolpiridonas como inhibidores de janus cinasa**

30 Prioridad:

19.03.2013 WO PCT/CN2013/072867

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.09.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CHILDERS, MATTHEW LLOYD;
DINSMORE, CHRISTOPHER;
FULLER, PETER;
GUERIN, DAVID;
KATZ, JASON DAVID;
PU, QINGLIN;
SCOTT, MARK E.;
THOMPSON, CHRISTOPHER F.;
ZHANG, HONGJUN;
FALCONE, DANIELLE;
TORRES, LUIS;
BRUBAKER, JASON;
ZENG, HONGBO;
CAI, JIAQIANG;
DU, XIAOXING;
WANG, CHONGGANG;
BAI, YUNFENG;
KONG, NORMAN;
LIU, YUMEI y
ZHENG, ZHIXIANG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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).

ES 2 683 309 T3

DESCRIPCIÓN

Cicloalquilnitilpirazolpiridonas como inhibidores de janus cinasa

5 Antecedentes de la invención

Las proteína cinasas son un grupo de enzimas que regulan la actividad de sus proteínas diana mediante la adición de grupos fosfato al sustrato de proteína. Las cinasas desempeñan un papel esencial en muchos procesos fisiológicos que incluyen la división celular, la diferenciación, la homeostasia celular y la transducción de señales. Las cinasas pueden subdividirse según su diana en serina/treonina cinasas y tirosina cinasas. Las tirosina cinasas se subdividen además en tirosina cinasas receptoras y tirosina cinasas no receptoras. Los miembros de la familia de janus cinasa (JAK) de mamífero son tirosina cinasas no receptoras.

La familia de JAK tiene cuatro miembros, JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan de manera universal, mientras que la expresión de JAK3 está limitada a células hematopoyéticas. La familia de JAK está implicada en la transducción de señales intracelulares de > 70 citocinas diferentes. Las citocinas se unen a sus receptores de la superficie celular, dando como resultado la dimerización del receptor y la posterior activación/fosforilación de las JAK tirosina cinasas. Las JAK se encuentran o asociadas constitutivamente con el receptor o se reclutan tras la unión de la citocina. Después, se fosforilan restos de tirosina específicos en el receptor por las JAK activadas y sirven como sitios de acoplamiento para proteínas STAT. Las STAT se fosforilan por las JAK, dimerizan y después se translocan al núcleo, donde se unen a elementos de ADN específicos y activan la transcripción génica. JAK1 señala junto con todas las isoformas de JAK de un modo dependiente de citocinas.

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

Además, se han asociado las mutaciones en las enzimas JAK con enfermedades en seres humanos. Las mutaciones inactivantes en JAK3 (o el receptor de citocinas de cadena gamma común afín) provocan un fenotipo SCID severo (J. J. O'Shea, M. Pesu, D. C. Borie, P. S. Changelian, *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 555 (2004)). Las eliminaciones de TYK2 dan como resultado síndrome hiper-IgG y un aumento del riesgo de infecciones (Y. Minegishi *et al*, *Immunity.* 25, 745 (2006)). No se ha informado acerca de mutaciones inactivantes para JAK1 o JAK2, lo que es coherente con los datos de ratones que demuestran que los ratones deficientes para JAK1 y JAK2 no son viables. Sin embargo, se han identificado varias mutaciones que dan como resultado JAK2 constitutivamente activa, que dan como resultado enfermedades mieloproliferativas, lo que confirma el papel crucial de JAK2 en la hematopoyesis (O. Abdel-Wahab, *Curr. Opin. Hematol.* 18, 117 (2011)). JAK2 es el único miembro de la familia de JAK implicado en la transducción de señales de las citocinas hematopoyéticas cruciales, IL3, GM-CSF, EPO y TPO.

La abundancia de datos genéticos de ratones y humanos que demuestran un papel crucial para la actividad de las JAK cinasas en enfermedades autoinmunitarias, la hematopoyesis y la oncología se han visto respaldados por el uso de inhibidores de pan-JAK en ensayos clínicos para enfermedades autoinmunitarias y neoplasias (véase K. Ghoreschi, *et al*, *Immunol. Rev.* 228, 273 (2009) y A. Quintas-Cardama, H. Kantarjian, J. Cortes, S. Verstovsek, *Nat. Rev. Drug Discov.* 10, 127 (2011)).

Se ha acumulado gran cantidad de referencias bibliográficas que relacionan la vía de JAK/STAT con diversas enfermedades y trastornos, incluyendo trastornos hiperproliferativos y cáncer, tales como leucemia y linfomas, trastornos inmunológicos e inflamatorios, tales como rechazo de trasplantes, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alergias, artritis reumatoide, diabetes de tipo I, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple.

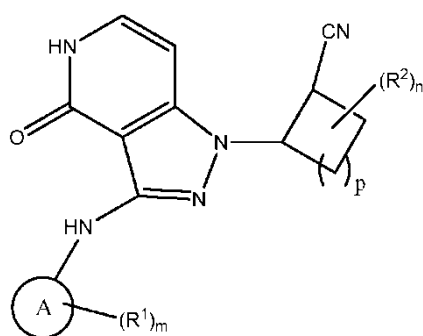
El documento WO 2013/180265, publicado el 05/12/2013, divulga inhibidores de Janus cinasa que contienen un sistema de anillo de [4,3-c]piridina sustituido.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos que son inhibidores de las JAK. La invención también proporciona un método para el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos mediados por JAK usando los nuevos compuestos, así como composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

Descripción detallada de la invención

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



I

A se selecciona entre arilo y heteroarilo;

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

5 m es 0, 1, 2, 3 o 4;

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

R¹ se selecciona entre:

halógeno,

10 Oxo (=O),

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

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

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

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

15 cicloalquil C₃₋₁₂-alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

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

heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

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

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

20 cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,

arilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,

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

heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,

alquilamino C₀₋₁₀(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

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

cicloalquilamino C₃₋₁₂(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

arilo C₀₋₁₀alquilaminoamino(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

heteroaril C₀₋₁₀alquilamino(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

heterocicloalquilamino (C₃₋₁₂)(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

30 alquilsulfonil C₁₋₁₀alquilo C₀₋₁₀,

heteroalquil C₁₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,

cicloalquil (C₃₋₁₂)alquilsulfonil C₀₋₁₀alquilo C₀₋₁₀,

cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquilsulfonil C₀₋₁₀alquilo C₀₋₁₀,

heteroarilalquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,

35 arilalquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,

alquil C₁₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,

heteroalquil C₁₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,

cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,

cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,

40 heteroarilalquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,

arilalquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,

alquil C₁₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,

heteroalquil C₁₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,

cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,

45 cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,

heteroarilalquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,

arilalquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,

alquil C₁₋₁₀tioalquilo C₀₋₁₀,

(alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino,

50 -CO₂(alquilo C₀₋₁₀),

-(alquil C₀₋₁₀)CO₂H,

-SO₂NH₂,

-SO₂NH(alquilo C₁₋₁₀),

-SO₂N(alquilo C₁₋₁₀)₂,

55 -SO₂CF₃,

- SO₂CF₂H,
 alquil C₁₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil C₁₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 5 cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 alquil C₀₋₁₀sulfinilaminoalquilo C₀₋₁₀,
 acilamino C₁₋₄alquilo C₀₋₁₀,
 10 hidroxil,
 -(alquil C₁₋₁₀)OH,
 -alquilalcoxi C₁₋₁₀,
 ciano,
 (alquil C₁₋₆)ciano, y
 15 haloalquilo C₁₋₆; y
 en el que dos R¹ pueden unirse opcionalmente junto con el átomo del anillo al que está unido cada uno para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros;

R² se selecciona entre:

- 20 halógeno,
 Oxo (=O),
 alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquilo C₃₋₁₂,
 25 heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquilamino (C₁₋₁₀)alquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
 30 heteroarilo C₀₋₁₀alquilaminoalquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilaminoC₀₋₁₀alquilo C₀₋₁₀,
 alquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 cicloalquil (C₃₋₁₂)alquilsulfonilo C₀₋₁₀,
 cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquilsulfonilo C₀₋₁₀,
 35 (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino,
 -CO₂(alquilo C₀₋₁₀),
 -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H,
 -SO₂CF₃,
 -SO₂CF₂H,
 40 alquilsulfinilo C₁₋₁₀,
 hidroxil,
 -(alquil C₁₋₁₀)OH,
 -alquilalcoxi C₁₋₁₀,
 ciano,
 45 (alquil C₁₋₆)ciano, y
 haloalquilo C₁₋₆; y
 en el que dos R² pueden unirse opcionalmente junto con el átomo del anillo al que está unido cada uno para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros; y
 en el que R¹ y R² están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R³;

R³ se selecciona independientemente entre:

- halógeno,
 alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, y
 55 heteroalquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 alquenil C₂₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 60 heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 (alquil (C₀₋₁₀))₁₋₂aminocarboniloxi,
 arilalquilaminocarboniloxi (C₀₋₁₀),
 -CO₂(alquil C₀₋₁₀),
 -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H,
 65 Oxo (=O),
 -SO₂NH₂,

-SO₂NH(alquilo C₁₋₁₀),
 -SO₂N(alquilo C₁₋₁₀)₂,
 -SO₂CF₃,
 -SO₂CF₂H,
 alquilsulfinilo C₁₋₁₀,
 amino,
 (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino,
 -(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁N(alquilo C₀₋₁₀)₁₋₂,
 hidroxilo,
 (alquil C₁₋₁₀)OH,
 alcoxi C₁₋₁₀,
 (alquil C₁₋₁₀)ciano,
 ciano, y
 haloalquilo C₁₋₆; y
 R³ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁴ seleccionados entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₆),
 alcoxi (C₁₋₆), (alquil C₁₋₁₀)OH, halógeno, CO₂H, -alquil (C₀₋₆)CN, -O(C=O)alquilo C₁₋₆, NO₂, trifluorometoxi,
 trifluoroetoxi, trifluorometilo, trifluoroetilo, -N-C(O)Oalquilo (C₀₋₆), alquilsulfinilo C₁₋₁₀, oxo (O=), aminosulfinilo,
 -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₁₀), -SO₂N(alquilo C₁₋₁₀)₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -alquilsulfinilo C₁₋₁₀,
 -O(₀₋₁)haloalquilo (C₁₋₁₀), amino(alquil C₁₋₆)₀₋₂ y NH₂.

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

2-(3-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(4-(metilsulfonyl)fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(4-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(4-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-[[1-ciclopropiletil]amino]-ciclohexanocarbonitrilo;
 5-hidroxilo-2-(4-oxo-3-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 5-azetidin-1-il-2-(4-oxo-3-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 5-[[1-ciclopropiletil]amino]-2-(4-oxo-3-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 5-[[1-ciclopropiletil]amino]-2-(4-oxo-3-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 5-azetidin-1-il-2-(3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(dimetilamino)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-[[1-ciclopropiletil]amino]-ciclohexanocarbonitrilo;
 5-azetidin-1-il-2-(3-[(4-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(4-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(dimetilamino)ciclohexanocarbonitrilo;
 5-azetidin-1-il-2-(4-oxo-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 5-[[1-ciclopropiletil]amino]-2-(4-oxo-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 5-(dimetilamino)-2-(4-oxo-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(4-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(3-hidroxilo-3-metilazetidin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(4-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(3-hidroxiazetidin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
 4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)bencenosulfonamida;
 (2-(3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
 (2-(3-[(4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
 2-[4-oxo-3-((4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-[[1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 4-((1-[2-cianociclopentil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
 2-(4-oxo-3-[[1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;

2-(4-oxo-3-[[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
 4-((1-[2-cianociclopentil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)bencenosulfonamida;
 2-[3-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)acetamida;
 5 *N*-[3-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)bencil]-1,3-oxazol-5-carboxamida;
N-[3-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)bencil]pirimidin-2-carboxamida;
 2-[3-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)acetamida;
 10 [3-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)bencil]carbamato de *terc*-butilo;
 2-(3-([3-(aminometil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo [4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N*-(1-metiletil)bencenosulfonamida;
N-bencil-4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)bencenosulfonamida;
 15 4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N*-(ciclopropilmetil)bencenosulfonamida;
 4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)-bencenosulfonamida;
 4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N*-ciclohexilbencenosulfonamida;
 20 2-(3-([4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-[4-oxo-3-(fenilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([3-metil-4-(pirolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-([3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilmetil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 25 *N*-[4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)bencil]-1,3-oxazol-5-carboxamida;
N-[4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)bencil]pirimidin-2-carboxamida;
 2-(3-([3-(1-hidroxietil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 30 [4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)bencil]carbamato de *terc*-butilo;
 2-(3-([4-(aminometil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([3-(aminometil)-4-fluorofenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 35 [5-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-2-fluorobencil]carbamato de *terc*-butilo;
 [3-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-5-fluorobencil]carbamato de *terc*-butilo;
 2-(3-([3-([4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]metil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 40 2-(3-([3-(1-hidroxi-2-metoxi-1-metiletil)-4-(metilsulfonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([3-(1,3-dihidroxi-1-metilpropil)-4-(metilsulfonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([3-(1,2-dihidroxi-1-metiletil)-4-(metilsulfonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 45 2-[3-(2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilamino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-[3-([3-([4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]metil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-[3-([3-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 50 *N*-(1-[3-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil]-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfonamida;
 2-(4-oxo-3-([3-(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)fenil]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 55 2-(4-oxo-3-([3-([2,2,2-trifluoroetil)amino]metil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([3-(aminometil)-4-(metilsulfonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 6-([3-([4-(metilsulfonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo [4,3-*c*]piridin-1-il)espiro[2,5]octano-5-carbonitrilo;
 60 *N*-[5-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-2-(dimetilsulfamoil)bencil]-acetamida;
 2-[3-([3-([dimetilamino]metil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([3-(1,2-dihidroxi-1-metiletil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 65 4-([1-(5-cianoespiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N*-dimetilbencenosulfonamida;

- 2-(aminometil)-4-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida;
- 2-(4-oxo-3-({3-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(4-oxo-3-({4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo [4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(4-oxo-3-({4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-({3-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 6-(3-({4-(metilsulfonil)fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo [4,3-*c*]piridin-1-il)espiro[2,5]octano-5-carbonitrilo;
- 2-(3-({4-hidroxi-4-(hidroximetil)-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2*H*-tiocromen-6-il}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-({2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(4-oxo-3-({3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(4-oxo-3-({3-(1*H*-1,2,4-triazol-4-ilmetil)fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-({4-({4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}metil)fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-({2-*tert*-butil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-({1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- N*-(1-[4-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)fenil]-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida;
- 2-(3-({4-({1-amino-2,2,2-trifluoroetil}fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(4-oxo-3-({4-({2,2,2-trifluoroetil}amino)metil}fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(4-oxo-3-({4-({pirrolidin-1-ilsulfonil}metil}fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-({1,1-dioxido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-({1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-({2-etil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-({2-*tert*-butil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
- 2-(3-({1,1-dioxido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
- 2-(4-oxo-3-({2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo;
- ácido 5-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carboxílico;
- 2-(3-({2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
- 2-(3-({2-(ciclopropilmetil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-({2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-({4-({1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil}fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-({2-(ciclopentilmetil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(4-oxo-3-({4-({1-({2,2,2-trifluoroetil}amino)etil}fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 4-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N,N*,2-trimetilbenzamida;
- 2-(3-({3-metil-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 4-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-2-ciclopropil-*N,N*-dimetilbenzamida;
- 2-(3-({4-({1-amino-2,2-difluoroetil}fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-({4-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(4-oxo-3-({4-({pirrolidin-2-il}fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(4-oxo-3-({4-({1-({2,2,2-trifluoroetil}amino)etil}fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;

carbonitrilo;
 2-(3-([2-(1-metiletil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexano-
 carbonitrilo;
 2-(3-([2-(2-metilpropil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-
 5 1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([2-(etil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexano-
 carbonitrilo;
 2-(3-([2-(ciclopropilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-
 1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 10 2-(3-((3-((metilsulfanil)metil)-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo
 [4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([2-(1-metiletil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo
 [4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([2-(2-idroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo
 15 [4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([2-(3-idroxi-1,1-dimetilpropil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-
 pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-((4-(1-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexano-
 carbonitrilo;
 20 2-(3-((4-(1-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-
 ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([2-(3-idroxi-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-
 pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-((4-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentano-
 25 carbonitrilo;
 2-(3-((4-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentano-
 carbonitrilo;
 2-(3-([2-(2-metoxietil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]-
 piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 30 2-(3-([3-(aminometil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo [4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-((4-((1-metiletil)sulfonil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
 2-(3-([4-(*tert*-butilsulfonil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
N-tert-butil-4-((1-2-cianociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)benzenosulfonamida;
 2-(4-oxo-3-((4-(propan-2-ilsulfonimidil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentano-
 35 carbonitrilo;
 2-(3-([4-(metilsulfonimidil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 4-((1-2-cianociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)benzonitrilo;
 2-(3-((4-(1-(etilamino)-2,2,2-trifluoroetil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentano-
 carbonitrilo;
 40 2-(4-oxo-3-((4-(2,2,2-trifluoro-1-(isopropilamino)etil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-
 ciclopentanocarbonitrilo;
 3-(4-((1-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-4,4,4-trifluoro-3-idroxi-2,2-
 dimetilbutanoato de etilo;
 3-(4-((1-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-4,4,4-trifluoro-3-idroxi-2,2-*d*-
 45 imetilbutanoato de isopropilo;
 2-(3-((1-idroxi-2,2-dimetil-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]-
 piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-((1-idroxi-1'-(trifluorometil)-1',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,2'-inden]-5'-il)amino)-
 4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 50 2-(4-oxo-3-((4-(1,1,1-trifluoro-2-metoxipropan-2-il)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-
 ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-((2,3-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[*d*]isotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-
 1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-((3-metil-1,1-dioxido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidrobenzo[*d*]isotiazol-5-il)amino)-
 4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 55 2-(3-((4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)-3-metilfenilo)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-
 ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-((2-(2,5-dimetilmorfolino)quinolin-6-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexano-
 carbonitrilo;
 60 4-(5-((1-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1-oxoisindolin-2-il)ciclohexano-
 carboxilato de *tert*-butilo;
 2-(3-((4-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentano-
 carbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-((4-(1,1,1-trifluoro-2-idroxiopropan-2-il)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-
 65 ciclopentanocarbonitrilo;
N-tert-butil-4-((1-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)benzenosulfonamida;

- 2-[3-((4-((1-metiletil)sulfonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
N-*terc*-butil-4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N*-metilbenceno-
 sulfonamida;
- 5 2-(3-((4-((*terc*-butilsulfonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*f*]piridin-3-il)amino)-*N*-metilbencenosulfonamida;
 2-[3-((4-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexano-
 carbonitrilo;
- 10 2-(3-([3-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexano-
 carbonitrilo;
 2-[3-((4-((1-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexano
 carbonitrilo;
- 15 2-[3-([2-(1,2-dimetilpropil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]-
 ciclohexanocarbonitrilo;
 3-[5-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,1-dioxido-1,2-benzoisotiazol-2(
 3*H*)-il]propanoato de *terc*-butilo;
- 20 [5-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,1-dioxido-1,2-benzoisotiazol-2(3
H)-il]acetato de *terc*-butilo;
 2-[5-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,1-dioxido-1,2-benzoisotiazol-
 2(3*H*)-il]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo;
- 25 2-(3-([2-(1-metiletil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-
 1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([2-ciclopentil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-
 1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 30 3-[5-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,1-dioxido-1,2-benzoisotiazol-2(
 3*H*)-il]-3-metilbutanoato de *terc*-butilo;
- 25 2-[4-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexano-
 carbonitrilo;
- 30 2-[4-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexano-
 carbonitrilo;
- 35 2-[4-oxo-3-((2-((5-piperidin-1-ilpirazin-2-il)carbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino)-4,5-dihidro-
 1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
- 40 2-(3-((2-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[*d*]isotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-
 1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
- 45 2-(3-([2-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-
 1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 50 2-(3-([2-(3-metoxi-1,1-dimetilpropil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-
 1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 55 2-(3-([2-(ciclopentilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-
 ciclohexanocarbonitrilo;
- 60 3-[5-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-
 2-il]propanoato de *terc*-butilo;
- 65 [5-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]acetato
 de *terc*-butilo;
- 3-(4-((1-(2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-
 carboxilato de *terc*-butilo;
- 2-(3-([4-((*terc*-butilsulfonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo [4,3-*c*]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo;
 2-(3-([2,2-dimetil-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-
 pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 50 2-(3-([3-hidroxi-2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-
 pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-([3-hidroxi-1,1-dioxido-3*H*-espiro[1-benzotiofeno-2,1'-ciclohexan]-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-
 pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-([2-*terc*-butil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-
 1-il)cicloheptanocarbonitrilo;
- 55 2-(3-([1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexano-
 carbonitrilo;
- 2-(3-([4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-([4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 60 2-(3-([4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([4-isoxazol-3-ilfenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-([4-isoxazol-5-ilfenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([4-(1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-([3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-
 ciclohexanocarbonitrilo;
- 65 2-(3-([4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([4-(3-hidroxioetan-3-il)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;

- 2-{3-[(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
2-(4-oxo-3-((4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-
ciclohexanocarbonitrilo;
2-(3-[(4-(3-metiloxetan-3-il)fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
5 2-[3-((4-[1-(2-cianoetil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexano-
carbonitrilo;
1-[4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-
2-metilfenil]-1*H*-pirazolo-4-carboxilato de etilo;
6-((1-(2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)quinolina-2-carboxilato de
10 isopropilo;
2-(4-oxo-3-[[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-
ciclohexanocarbonitrilo;
2-[3-((4-[1-(2-cianoetil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-metilfenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]-
ciclohexanocarbonitrilo;
15 2-[4-oxo-3-((4-[1-trifluorometil]ciclopropil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexano-
carbonitrilo;
2-{3-[(2-*terc*-butil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohex-
anocarbonitrilo;
2-[4-oxo-3-((4-[1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexano-
20 carbonitrilo;
2-[3-((4-[2-metil-1-(*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]-
ciclohexanocarbonitrilo;
2-(4-oxo-3-[(4-piperidin-4-ilfenil)amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
2-{3-[(2-acetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexano-
25 carbonitrilo;
2-(3-[(1-(difluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-
ciclohexanocarbonitrilo;
2-[3-((4-[1-metil-1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]-
ciclohexanocarbonitrilo;
30 2-[3-((4-[2-metil-1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)propil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]-
ciclohexanocarbonitrilo;
2-[3-((3-metil-4-[1-metil-1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*f*]piridin-1-il]-
ciclohexanocarbonitrilo;
2-{3-[(2-ciclohexil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-
35 ciclohexanocarbonitrilo;
2-[3-((3-metil-4-[2-metil-1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)propil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]-
ciclohexanocarbonitrilo;
2-[3-((3-metil-4-[2-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]-
ciclohexanocarbonitrilo;
40 4-(4-((1-(2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxiciclohexano-
carboxilato de *terc*-butilo;
2-[4-oxo-3-((4-[1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexano-
carbonitrilo;
4-(5-((1-(2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,1-dioxidobenzo[*d*]isotiazol-2(3
45 *H*)-il)ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo;
2-(3-[(1,1-dioxido-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
2-(3-[(3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)cicloheptano-
carbonitrilo;
50 2-(3-[(2-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-
pirazolo [4,3-*c*]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo;
N-*terc*-butil-4-((1-[2-cianocicloheptil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N*-metilbenceno-
sulfonamida;
2-[3-[(2-ciclopentil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]-
55 cicloheptanocarbonitrilo;
2-(4-oxo-3-[[2-(piperidin-1-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-
1-il)cicloheptanocarbonitrilo;
2-(3-[(1,1-dioxido-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino]-4-
oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo;
60 2-[3-((4-[1-(4-*terc*-butil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-
1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
1-[1-[4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil]-2-metilpropil]-1*H*-1,2,3-
triazolo-4-carboxilato de *terc*-butilo;
2-(4-oxo-3-[[1-oxo-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]amino]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo
65 [4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
2-(4-oxo-3-[[1-oxo-2-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]amino]-4,5-dihidro-1*H*-

pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-[4-oxo-3-((4-[2-(trifluorometil)pirrolidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexano-
 carbonitrilo;
 2-(3-([2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-
 5 pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-
 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-([3-hidroxi-1,1-dioxido-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-espiro[1-benzotiofeno-2,4'-piran]-5-il]amino)-4-oxo-4,5-
 dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 10 2-(3-((3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-
 cicloheptanocarbonitrilo;
 ácido 4-((1-(2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)benzoico;
 ácido 4-(5-((1-(2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-1,1-
 dioxidobenzodisotiazol-2(3H)-il)ciclohexanocarboxílico;
 15 ácido 4-(4-(1-(2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilamino)fenil)-4-hidroxiciclohexano-
 carboxílico;
 5-((1-(2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-1-metilisoindolin-2-carboxilato de
tert-butilo;
 2-(3-((2-isopropil-1-metilisoindolin-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexano-
 20 carbonitrilo;
 2-(3-((4-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbo-
 nitrilo;
 2-(3-((2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-
 1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 25 2-(3-((1,1-dioxido-3H-espiro[benzo[b]tiofeno-2,1'-ciclohexan]-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]-
 piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-((1,1-dioxido-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-espiro[1-benzotiofeno-2,4'-piran]-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-
 pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-((4-(*tert*-butilisulfonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4,4-difluorociclopentano-
 30 carbonitrilo;
 4,4-difluoro-2-(3-([3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-
 ciclopentanocarbonitrilo;
 2-[4-oxo-3-((4-2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)cicloheptano-
 carbonitrilo;
 35 2-[4-oxo-3-((4-2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentano-
 carbonitrilo;
 2-(3-([2-(4,4-difluoro-1-metilciclohexil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-
 pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo; y
 2-[4-oxo-3-((4-2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexano-
 40 carbonitrilo.

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

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

Como se usa en el presente documento excepto donde se indique, "alquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburo alifático saturado de cadena tanto ramificada como lineal, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Las abreviaturas usadas comúnmente para grupos alquilo se usan a lo largo de la memoria descriptiva, por ejemplo metilo puede representarse mediante "Me" o CH₃, etilo puede representarse mediante "Et" o CH₂CH₃, propilo puede representarse mediante "Pr" o CH₂CH₂CH₃, butilo puede representarse mediante "Bu" o CH₂CH₂CH₂CH₃, etc. "alquilo C₁₋₆" (o "alquilo C_{1-C6}") por ejemplo, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Alquilo C₁₋₆ incluye todos los isómeros de hexilalquilo y pentilalquilo, así como n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. "Alquilo C₁₋₄" significa n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo.

El término "alquilenos" se refiere a grupos de hidrocarburo alifático saturado tanto de cadena ramificada como lineal, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de carbonos, y que tienen dos uniones de cadena final terminales. A modo de ilustración, la expresión "A-alquilenos C4-B no sustituido" representa A-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-B.

60 El término "alcoxi" representa un grupo alquilo lineal o ramificado del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno.

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

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

documento.

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

El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, donde 1, 2 o 3 de los átomos de carbono están sustituidos con un heteroátomo elegido independientemente entre N, O o S.

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

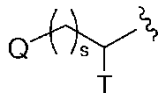
"Alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que tiene el número indicado de átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo.

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

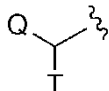
"Alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente en el que uno o más (en particular de 1 a 3) átomos de hidrógeno han sido reemplazados por grupos alcoxi. Los ejemplos incluyen CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃ y CH(OCH₃)CH₃.

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

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



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



cuando s es cero.

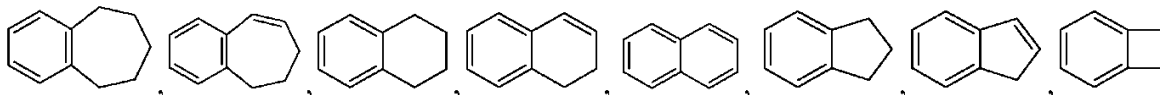
La expresión "cicloalquilo C₃₋₈" (o "cicloalquilo C₃-C₈") significa un anillo cíclico de un alcano que tiene de tres a ocho átomos de carbono totales (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo). Las expresiones "cicloalquilo C₃₋₇", "cicloalquilo C₃₋₆",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

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

El término "arilo" se refiere a sistema de anillo aromático mono y policarbocíclicos, en los que los anillos carbocíclicos individuales en los sistemas de polianillo están condensados o unidos entre sí mediante un enlace sencillo. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo y bifenilo.

El término "carbociclo" (y vacaciones del mismo, tales como "carbocíclico" o "carbociclilo") como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a (i) un anillo saturado o insaturado, monocíclico de C₃ a C₈ o (ii) un sistema de anillo bicíclico, saturado o insaturado, de C₇ a C₁₂. Cada anillo en (ii) es independiente de, o está condensado con, el otro anillo, y cada anillo es saturado o insaturado. El carbociclo puede estar unido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono que dé como resultado un compuesto estable. Los carbociclos bicíclicos condensados son un subconjunto de los carbociclos; es decir, la expresión "carbociclo bicíclico condensado" se refiere generalmente a un sistema de anillo bicíclico de C₇ a C₁₀, en el que cada anillo es saturado o insaturado y dos átomos de carbono adyacentes están compartidos por cada uno de los anillos en el sistema de anillos. Un carbociclo bicíclico condensado en el que un anillo es saturado y el otro es saturado es un sistema de anillo bicíclico saturado. Un

carbociclo bicíclico condensado en el que un anillo es benceno y el otro es saturado es un sistema de anillo bicíclico insaturado. Un carbociclo bicíclico condensado en el que un anillo es benceno y el otro es insaturado es un sistema de anillo insaturado. Los anillos carbocíclicos saturados también se denominan anillos cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, etc. A menos que se indique otra cosa, el carbociclo está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, arilo, halógeno, NH₂ u OH. Un subconjunto de los carbociclos insaturados bicíclicos condensados son aquellos carbociclos bicíclicos en los que un anillo es un anillo de benceno y el otro anillo es saturado o insaturado, con unión mediante un átomo de carbono que da como resultado un compuesto estable. Los ejemplos representativos de este subconjunto incluyen los siguientes:



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

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

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente en el que uno o más (en particular de 1 a 5) átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de halógeno, con hasta la sustitución completa de todos los átomos de hidrógeno con grupos halo. Haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo, incluye -CF₃, -CF₂CF₃, CHFCH₃, y similares.

"Heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" representa un sistema de anillo de 3-12 miembros monocíclico o bicíclico en el que al menos un anillo es no aromático (saturado o parcialmente insaturado) y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N. En un sistema de anillo bicíclico, el segundo anillo puede ser un heteroarilo, heterociclo o un carbociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, y el punto o puntos de unión al resto de la molécula pueden estar en cada anillo. Para un sistema bicíclico, los anillos pueden estar condensado a través de dos átomos en el anillo adyacentes (por ejemplo, quinolina), en un átomo de carbono del anillo (por ejemplo, 1,4-dioxaspiro[4,5]decano), o son grupos puenteados (por ejemplo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo). "Heterociclilo" incluye por tanto heteroarilos, así como análogos de dihidro y tetrahidro de los mismos. La unión de un sustituyente heterociclilo puede suceder mediante un átomo de carbono o mediante un heteroátomo.

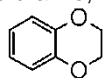
Los ejemplos de heterociclos (heterociclilo) incluyen, pero sin limitación, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, dihidroimidazolo, dihidroindolo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo-1,4-dioxano, benzoimidazolo, benzofuranilo, benzofurazano, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolino, cinnolino, furano, imidazolilo, indolino, indolilo, indolazino, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetano, pirano, pirazino, pirazolilo, piridazino, piridopiridinilo, piridazino, piridinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalino, tetrahidropirano, tetrazolilo, tetrazolopiridinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, aziridinilo, 1,4-dioxano, hexahidroazepino, piperazino, piperidinilo, pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, dihidrobenzoimidazolo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazino, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilenodioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotienilo, y N-óxidos de los mismos.

Los heterocíclicos saturados forman un subconjunto de los heterociclos; es decir, las expresiones "heterocíclico saturado" y "heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)" se refieren generalmente a un heterociclo como se ha definido anteriormente en el que el sistema de anillo entero (tanto mono como poli-cíclico) es saturado. La expresión "anillo heterocíclico saturado" se refiere a un anillo monocíclico saturado de 4 a 8 miembros o un sistema de anillo bicíclico estable de 7 a 12 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Los ejemplos representativos incluyen piperidino, piperazino, azepano, pirrolidino, pirazolidino, imidazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, morfolino, tiomorfolino, tiazolidino, isotiazolidino y tetrahidrofuranilo (o tetrahidrofuranilo).

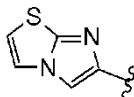
Los heteroaromáticos forman otro subconjunto de los heterociclos; es decir, el término "heteroaromático" (como alternativa "heteroarilo") se refiere generalmente a un heterociclo como se ha definido anteriormente en el que el sistema de anillo entero (tanto mono como poli-cíclico) es un sistema de anillo aromático. La expresión "anillo

heteroaromático" se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros o uno bicíclico de 7 a 12 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Para un heteroarilo bicíclico solo uno de los anillos necesita ser heteroaromático, el segundo anillo puede ser un heteroaromático o un carbociclo aromático, saturado o parcialmente insaturado, y el punto o puntos de unión al resto de la molécula pueden estar en cualquier anillo. En el caso de anillos heteroarilo sustituidos que contienen al menos un átomo de nitrógeno (por ejemplo, piridina), tales sustituciones pueden ser aquellas que den como resultado la formación de N-óxido. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furanilo, tienilo (o tiofenilo), pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzoimidazol, benzopirazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indazolilo, purínilo, quinolizínilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, imidazo[1,2- α]piridinilo, imidazo[1,2- α]pirimidinilo, 5,6-dihidropirrol[1,2- b]pirazolilo, pirrolo[3,2- c]piridinilo, pirrolo[2,3- b]piridinilo, tieno[2,3- b]pirrolilo, furopiridina y tienopiridina.

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



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



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



). En determinados contextos en el presente documento,



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

Los ejemplos no limitantes de heteroarilos sustituidos incluyen: isoindolinona, isoindolin-1-ona, 2,3-dihidro-1H-pirazolo[4,3- c]piridin-4(5H)-ona, 1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidrobenczo[d]isotiazol y 1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidrobenczo[b]tiofeno.

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

"Alquileno", "alquenileno", "alquinileno", "cicloalquileno", "arileno", "heteroarileno" y "heterociclileno" se refieren a un radical divalente obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, respectivamente, cada uno de los cuales es como se ha definido anteriormente.

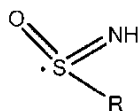
A menos que se indique expresamente lo contrario, un anillo "insaturado" es un anillo parcialmente o totalmente insaturado. Por ejemplo, un "carbociclo C₆ monocíclico insaturado" se refiere a ciclohexeno, ciclohexadieno y benceno.

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

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

El término "sulfamoilo" es un sufijo para indicar radicales obtenidos a partir de sulfamida, tales como -SO₂NH₂ y -SO₂N(RR¹).

El término "sulfonimidoilo" es un sufijo para indicar el radical



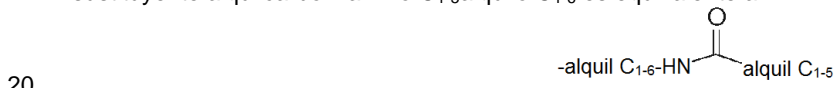
donde R es alquilo C₍₁₋₁₀₎, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y similares, tal como, por ejemplo metilo, etilo, isopropilo y propilo.

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

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

- 15 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R², R³, etc.) aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en la fórmula I o fórmula II, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Además, solo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Bajo la nomenclatura estándar usada a lo largo de la presente divulgación, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe en primer lugar, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente alquilcarbonilamino C₁₋₅alquilo C₁₋₆ es equivalente a



En la elección de los compuestos de la presente invención, alguien con una habilidad habitual en la técnica reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir R¹, R², R³, etc., deben seleccionarse de conformidad con principios de conectividad de estructura química bien conocidos.

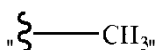
- 25 Las líneas dibujadas en los sistemas de anillo a partir de sustituyentes indican que el enlace indicado puede estar unido a cualquiera de los átomos en el anillo sustituibles. Si el sistema de anillo es policíclico, se pretende que el enlace está unido a cualquiera de los átomos de carbono adecuados en el anillo proximal únicamente.

- 30 Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden seleccionarse por alguien con una habilidad habitual en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente por técnicas conocidas en la materia, así como aquellos métodos expuestos más adelante, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente está en sí mismo sustituido con más de un grupo, se entiende que estos grupos múltiples pueden estar en el mismo carbono o en carbonos diferentes, siempre y cuando resulte una estructura estable. La expresión "opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes" debe considerarse equivalente a la frase "opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente" y en tales casos una realización tendrá de cero a tres sustituyentes.

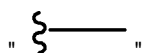
- 40 Las representaciones estructurales de compuestos que tienen sustituyentes que terminan con un grupo metilo pueden mostrar el grupo metilo terminal usando los caracteres "CH₃", por ejemplo "-CH₃" o usando una línea recta que representa la presencia del grupo metilo, por ejemplo,

"—",

es decir,

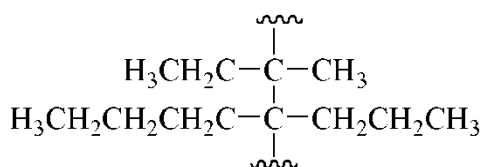


- 45 y



tienen significados equivalentes.

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



"Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

"Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.

- 5 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, un animal o un ser humano que se persigue por un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario.

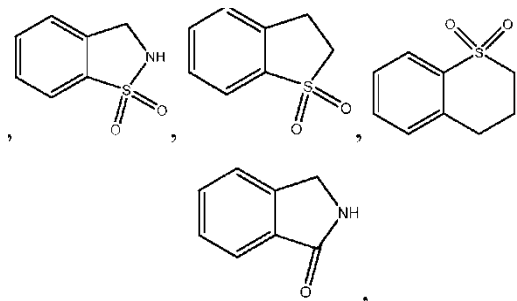
- 10 El término "tratamiento" o "tratar" incluye aliviar, mejorar, mitigar o de otro modo reducir los signos y síntomas asociados con una enfermedad o trastorno.

- 15 El término "composición", como en composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende los principios activos y los ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables) que forman el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, de manera directa o indirecta, de la combinación, complejación o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes o de la disociación de uno o más de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición elaborada mezclando un compuesto de fórmula I o II y excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

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

En una realización de la invención, A se selecciona entre: fenilo, isoindolinilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, quinolinilo, piridinilo,



- 35 2,3-dihidro-1H-indenilo, benzotiazolilo, 1,3-benzotiazolilo y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo.

- 40 En una realización de la invención, p es 2, 3 o 4. En una variante de esta realización, p es 3 o 4. En otra realización más, p es 2.

En una realización de la invención, m es 1, 2, 3 o 4. En otra realización, m es 0, 1, 2 o 3. En otra realización más, m es 4.

- 45 En una realización de la invención, n es 0, 1, 2 o 3. En una variante de esta realización, n es 0, 1 o 2.

- En una realización de la invención, R^1 se selecciona entre: halógeno, Oxo (=O), alquil C_{1-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , heteroalquil C_{1-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , arilalquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , cicloalquil C_{3-12} alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , heteroarilalquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , heterocicloalquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ aminoalquilo C_{0-10} , heteroalquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ aminoalquilo C_{0-10} , cicloalquil C_{3-12} alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ aminoalquilo C_{0-10} , arilalquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ aminoalquilo C_{0-10} , heteroarilalquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ aminoalquilo C_{0-10} , heterocicloalquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ aminoalquilo C_{0-10} , alquilamino C_{0-10} (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , heteroalquilamino C_{0-10} (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , cicloalquilamino C_{3-12} (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , arilalquilaminoamino C_{0-10} (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , heteroarilalquilamino C_{0-10} (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , heterocicloalquilamino C_{0-10} (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} , alquil C_{1-10} sulfonilalquilo C_{0-10} , cicloalquil C_{6-12} alquil C_{0-10} sulfonilalquilo C_{0-10} , cicloheteroalquil C_{6-12} alquil C_{0-10} sulfonilalquilo C_{0-10} , heteroarilalquil C_{0-10} sulfonilalquilo C_{0-10} , arilalquil

C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, arilalquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀, cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀, cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀, arilalquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀tioalquilo C₀₋₁₀, (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino, -CO₂(alquilo C₀₋₁₀), -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₁₀), -SO₂N(alquilo C₁₋₁₀)₂, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, alquil C₁₋₁₀sulfinalalquilo C₀₋₁₀, hidroxi, -(alquil C₁₋₁₀)OH, -alquilalcoxi C₁₋₁₀, ciano, (alquil C₁₋₆)ciano, y haloalquilo C₁₋₆; en el que dos R¹ pueden unirse opcionalmente junto con el átomo del anillo al que está unido cada uno para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros y en los que R¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R³.

En una realización de la invención, R¹ se selecciona entre: halógeno, Oxo (=O), alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, heteroalquil (C₁₋₁₀) (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, alquilamino C₀₋₁₀(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquilamino C₀₋₁₀(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀, cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, arilalquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀tioalquilo C₀₋₁₀, (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino, -CO₂(alquilo C₀₋₁₀), -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₁₀), -SO₂N(alquilo C₁₋₁₀)₂, hidroxi, -(alquil C₁₋₁₀)OH, -alquilalcoxi C₁₋₁₀, ciano y haloalquilo C₁₋₆; y en el que dos R¹ pueden unirse opcionalmente junto con el átomo del anillo al que está unido cada uno para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros; y en los que R¹ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R³.

En una realización, R¹ se selecciona entre: aminometilo, 1-aminoetilo, isopropilsulfonilo, *terc*-butilsulfonilo, *terc*-butilsulfamoilo, metilo, pirrolidinilcarbonilo, etilaminometilo, isopropilaminometilo, isopropilo, *terc*-butilo, isobutilo, etilo, propilo, ciclopropilmetilo, flúor, metilcarbonilo, metiltiometilo, triazolilmetilo, oxo, hidroxietilo, metoxietilo, *terc*-butiloxicarbonilo, 2-metoxi-1,1-dimetiletilo, 3-metoxi-1,1-dimetilpropilo, 3-metoxi-2,2-dimetilpropilo, dimetilsulfamoilo, ciclopentilmetilo, *terc*-butiloxicarboniletilo, *terc*-butiloxicarbonilmetilo, *terc*-butiloxicarbonilisopropilo, ciclohexilciclopentilmetilaminometilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilo, metoxi, difluorometilo, etoxicarbonildimetilet-2-ilo, (isopropoxi)carbonildimetilet-2-ilo, tetrahidropiranilo, oxazolilo, pirazolilo, cloro, oxetanilo, oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, piperidinilcarbonilo, isoxazolilo, pirrolidinilo, isopropilcarboxi, ciclopropilo, trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, morfolinilo, propilo, ciclobutilo, carboxi, metilsulfonilo, sulfamoilo, hidroximetilo, pirazolilaminocarbonilmetilo, 1,3-oxazolilcarbonilaminometilo, pirimidinilcarbonilaminometilo, *terc*-butiloxicarbonilaminometilo, isopropilsulfonilo, pirrolidinilsulfonilmetilo, pirazolilcarbonilaminometilo, oxazolilcarbonilaminometilo, pirimidinilcarbonilaminometilo, isopropilsulfamoilo, fenilmetilsulfamoilo, (ciclopropilmetil)sulfamoilo, etilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo, piperidinilsulfonilo, morfolinilsulfonilo, 1,2,3-triazolilmetilo, morfolinilmetilo, dioxolanilo, trifluoroetilaminometilo, metilsulfonilo, metilcarbonilaminometilo, pirazolilmetilo, imidazolilmetilo, (2,2,2-trifluoroetil)aminometilo, dimetilaminocarbonilo, morfolinilcarbonilo, pirrolidinilo, 3-hidroxi-1,1-dimetilpropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 2-metoxi-1-metiletilo, hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, trifluorometilo, triazolilisopropilo, 1,2-dimetilpropilo, *terc*-butiloxicarbonildimetilet-2-ilo, pirazinilcarbonilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, trifluorometoxi, difluoroetilo, tiazolilo, 1,3-tiazolilo, triazolilisobutilo, tetrahidrotiopiranilo, etoxicarbonilo, isopropilsulfonimidoilo, metilsulfonimidoilo, hidroxi, ciano, metoxiisopropilo y 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo; y en el que dos R¹ pueden unirse opcionalmente junto con el átomo del anillo al que está unido cada uno para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros; y en los que R¹ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R³.

En una realización de la invención, R² se selecciona entre: halógeno, Oxo (=O), alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino, -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H, hidroxi, -(alquil C₁₋₁₀)OH, -alquilalcoxi C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₆)ciano, y haloalquilo C₁₋₆; en el que dos R² pueden unirse opcionalmente junto con el átomo del anillo al que está unido cada uno para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros; y en los que R² está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R³;

En una realización de la invención, R² se selecciona entre: halógeno, alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀, (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino, e hidroxi; en el que dos R² pueden unirse opcionalmente junto con el átomo del anillo al que está unido cada uno para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros; y en los que R² está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R³.

En otra realización de la invención, R² se selecciona entre: flúor, hidroxi, 1-ciclopropiletilamino, dimetilamino, azetidino, etilamino, metilo; en el que dos R² pueden unirse opcionalmente junto con el átomo del anillo al que está unido cada uno para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros; y en los que R² está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R³.

En una realización de la invención, R³ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, arilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, -CO₂(alquilo C₀₋₁₀), -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H, Oxo (=O), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₁₀), -SO₂N(alquilo C₁₋₁₀)₂, alquilsulfinilo C₁₋₁₀, amino, (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino, hidroxil, (alquil C₁₋₁₀)OH, alcoxi C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)ciano, ciano y haloalquilo C₁₋₆; y R³ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁴ seleccionados entre hidrógeno, hidroxil, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), (alquil C₁₋₁₀)OH, halógeno, CO₂H, -alquil (C₀₋₆)CN, -O(C=O)alquilo C₁₋₆, NO₂, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometilo, trifluoroetilo, -N-C(O)Oalquilo (C₀₋₆), alquilsulfonylo C₁₋₁₀, oxo (O=), aminosulfonylo, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₁₀), -SO₂N(alquilo C₁₋₁₀)₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -alquilsulfinilo C₁₋₁₀, -O(0-1)haloalquilo (C₁₋₁₀), amino(alquilo C₁₋₆)₀₋₂ y NH₂.

En una realización de la invención, R³ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, arilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, -CO₂(alquilo C₀₋₁₀), Oxo (=O), alquilsulfinilo C₁₋₁₀, amino, (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino, hidroxil, (alquil C₁₋₁₀)OH, alcoxi C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)ciano, ciano y haloalquilo C₁₋₆.

En una realización, R³ se selecciona independientemente entre: trifluorometilo, hidroxil, metilo, piperidinilo, carboxil, *tert*-butiloxycarbonilo, *tert*-butilo, metoxietilo, ciano, metoxil, flúor, amino, fenilo, ciclopropilo, *tert*-butilsulfinilo, 1-hidroximetiletilo, difluorometilo, dimetilamino, cianoetilo, oxo, isopropilo y trifluoroetilo.

En una realización, R⁴ es hidrógeno, hidroxil y alquilo (C₁₋₆). En una variante de esta realización, R⁴ es hidrógeno.

En una realización de la invención, está un compuesto de fórmula I, en la que: A se selecciona entre arilo y heteroarilo; n es 0, 1, 2, 3 o 4; m es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3 o 4;

R¹ se selecciona independientemente entre: halógeno, Oxo (=O), alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, heteroalquil (C₁₋₁₀)(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, alquilamino C₀₋₁₀(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquilamino C₀₋₁₀(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀, cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, arilalquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀sulfonimidolalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀tioalquilo C₀₋₁₀, (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino, -CO₂(alquil C₀₋₁₀), -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₁₀), -SO₂N(alquilo C₁₋₁₀)₂, hidroxil, -(alquil C₁₋₁₀)OH, -alquilalcoxi C₁₋₁₀, ciano y haloalquilo C₁₋₆; y en el que dos R¹ pueden unirse opcionalmente junto con el átomo del anillo al que está unido cada uno para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros; y en los que R¹ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R³;

R² se selecciona entre: halógeno, alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀, (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino e hidroxil; en el que dos R² pueden unirse opcionalmente junto con el átomo del anillo al que está unido cada uno para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros; en el que R¹ y R² están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R³; y R³ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, arilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, -CO₂(alquil C₀₋₁₀), Oxo (=O), alquilsulfinilo C₁₋₁₀, amino, (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino, hidroxil, (alquil C₁₋₁₀)OH, alcoxi C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)ciano, ciano y haloalquilo C₁₋₆.

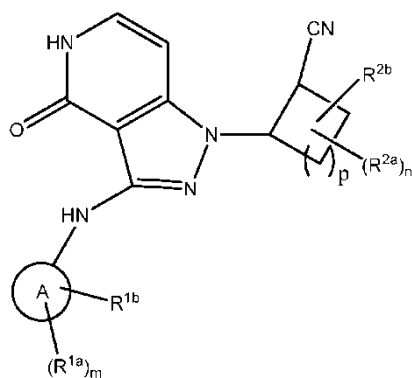
En una realización de la invención, A se selecciona entre fenilo, piridinilo, 2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, tiocromanenilo, 2,3-dihidro-1,2-benzisotiazolilo, 2,3 dihidro-1-benzotiofenilo y 2,3-dihidro-1*H*-indenilo; R¹ se selecciona entre: halógeno, Oxo (=O), alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, arilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₈alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₈)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, alquilamino C₀₋₁₀(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroaril C₀₋₁₀alquilamino(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀, cicloheteroalquil (C₃₋₈)alquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, cicloalquil (C₃₋₈)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, cicloheteroalquil (C₃₋₈)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, arilalquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquil C₁₋₁₀), -SO₂N(alquilo C₁₋₁₀)₂, alquil C₀₋₁₀sulfonilaminoalquilo C₀₋₁₀, -(alquil C₁₋₁₀)OH, -alquilalcoxi C₁₋₁₀ y haloalquilo C₁₋₆; en el que R¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R³.

En una variante de esta realización de la invención, R¹ se selecciona entre: flúor, metilsulfonylo, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxil, dimetilsulfamoilo, sulfamoilo, hidroxietilo, trifluoroetilo, pirazolilcarbamoilmetilo,

pirazolilcarbonilaminometilo, *tert*-butiloxicarbonilaminometilo, aminometilo, isopropilsulfamoilo, bencilsulfamoilo, (ciclopropilmetil)sulfamoilo, etilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo, piperidinilsulfonilo, morfolinilsulfonilo, triazolilmetilo, pirrolidinilcarbonilo, oxazolilcarbonilaminometilo, pirimidinilcarbonilaminometilo, hidroxietilo, 1-hidroxietilo, morfolinilmetilo, 1-hidroximetiletilo, hidroxi(metilpropilo), 1-hidroxi(metilpropil), hidroxipropilo, etilhidroxi, (5) (*tert*-butil)sulfinilaminometilo, dioxolanilo, metilaminometilo, metilcarbonilaminometilo, (dimetilamino)metilo, pirazolilmetilo, imidazolilmetilo, oxo, hidroxi, hidroximetilo, metilo, *tert*-butilo, (*tert*-butil)sulfinilaminometilo, (etil)aminometilo, pirrolidinilsulfonilmetilo, trifluoroetilo, (2,2,2-trifluoroetilo), carboxi, ciclopropilmetilo, dimetilaminometilo, ciclopentilmetilo, metilaminoetilo, 1-(metilamino)etilo, etilaminometilo, dimetilaminocarbonilo, dimetilcarbamoilo, morfolinilcarbonilo, ciclopropilo, aminoetilo, 1-aminoetilo, pirrolidinilo, metiletilo, isobutilo, (10) ciclopropilmetilo, metilsulfanilmetilo, 3-hidroxi(dimetilpropil), triazolilmetilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo y metoxietilo; en el que R^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^3 ;

R^2 se selecciona entre: ciclopropiletilamino, 1-ciclopropiletilamino, hidroxi, azetidinilo, dimetilamino, trifluoroetilo, metilo, etilo; en el que dos R^2 pueden unirse opcionalmente junto con el átomo del anillo al que está unido cada uno (15) para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros; y en el que R^2 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^3 ; y R^3 se selecciona independientemente entre: cloro, flúor, metoxi, metilo, trifluoroetilo, hidroximetiletilo, hidroxi, isopropilo, etilo; en el que R^3 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^4 .

En una realización, la presente invención se selecciona entre compuestos de la fórmula II o sales farmacéuticamente (20) aceptables o estereoisómeros de los mismos:



A se selecciona entre arilo y heteroarilo;

25 n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1, 2 o 3;

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

R^{1a} se selecciona entre:

30 halógeno,

Oxo (=O),

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

cicloalquil C_{3-12} alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

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

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

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

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

alquil C_{1-10} tioalquilo C_{0-10} ,

alquil C_{1-10} sulfonilalquilo C_{0-10} ,

40 -SO₂NH₂,

-SO₂NH(alquilo C_{1-10}),

-SO₂N(alquilo C_{1-10})₂,

hidroxi,

-(alquil C_{1-10})OH,

45 -alquilalcoxi C_{1-10} , y

haloalquilo C_{1-6} , y

en el que dos R^{1a} pueden unirse opcionalmente junto con el átomo del anillo al que está unido cada uno para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros;

50 R^{2a} se selecciona entre:

halógeno,

Oxo (=O),

- alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
 (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino,
 5 -CO₂(alquilo C₀₋₁₀),
 -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H,
 hidroxil,
 -(alquil C₁₋₁₀)OH,
 -alquilalcoxi C₁₋₁₀, y
 10 haloalquilo C₁₋₆, en el que dos R^{2a} pueden unirse opcionalmente junto con el átomo del anillo al que está unido cada uno para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros;
 en el que R^{1a} y R^{2a} están independientemente sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3a};
- R^{3a} se selecciona independientemente entre:
- 15 halógeno,
 alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, y
 heteroalquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 Oxo (=O),
 20 hidroxil,
 (alquil C₁₋₁₀)OH,
 alcoxi C₁₋₁₀, y
 haloalquilo C₁₋₆;
- 25 R^{3a} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{4a} seleccionados entre hidrógeno, hidroxil, alquilo (C₁₋₆),
 alcoxi (C₁₋₆), (alquil C₁₋₁₀)OH, halógeno, CO₂H, -alquil (C₀₋₆)CN, -O(C=O)alquilo C₁₋₆, NO₂, trifluorometoxil,
 trifluoroetoxil, trifluorometil, trifluoroetil, -N-C(O)Oalquilo (C₀₋₆), alquilsulfonil C₁₋₁₀, oxo (O=), aminosulfonil,
 -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₁₀), -SO₂N(alquil C₁₋₁₀)₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -alquilsulfinil C₁₋₁₀,
 -O(0-1)haloalquilo (C₁₋₁₀), amino(alquilo C₁₋₆)₀₋₂ y NH₂;
- 30 R^{1b} se selecciona entre:
- hidrógeno,
 halógeno,
 35 Oxo (=O),
 alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 alquenil C₂₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 40 cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil (C₁₋₁₀) (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 45 cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 alquilamino C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 50 heteroalquilamino (C₁₋₁₀)(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquilamino C₃₋₁₂(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil C₀₋₁₀aminoamino(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquilamino C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₁₂)amino(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 55 alquil C₁₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil C₁₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,
 cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,
 60 arilalquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,
 alquil C₁₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil C₁₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,
 cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,
 65 heteroarilalquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,

alquil C₁₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,
heteroalquil C₁₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,
cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,
cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,
heteroarilalquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,
arilalquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,
alquil C₁₋₁₀tioalquilo C₀₋₁₀,
(alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino,
-CO₂(alquilo C₀₋₁₀),
-(alquil C₀₋₁₀)CO₂H,
-SO₂NH₂,
-SO₂NH(alquilo C₁₋₁₀),
-SO₂N(alquilo C₁₋₁₀)₂,
-SO₂CF₃,
-SO₂CF₂H,
alquil C₁₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
heteroalquil C₁₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
heteroarilalquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
arilalquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
alquil C₀₋₁₀sulfinilaminoalquilo C₀₋₁₀,
acilamino C₁₋₄alquilo C₀₋₁₀,
hidroxi,
-(alquil C₁₋₁₀)OH,
-alquilalcoxi C₁₋₁₀,
ciano,
(alquil C₁₋₆)ciano, y
haloalquilo C₁₋₆;

R^{2b} se selecciona entre:

hidrógeno,
halógeno,
Oxo (=O),
alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
cicloalquilo C₃₋₁₂,
heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
heteroalquil (C₁₋₁₀)aminoalquilo C₀₋₁₀,
cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
arilalquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
heteroarilalquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
alquilsulfonilo C₁₋₁₀,
cicloalquil (C₃₋₁₂)alquilsulfonilo C₀₋₁₀,
cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquilsulfonilo C₀₋₁₀,
(alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino,
-CO₂(alquilo C₀₋₁₀),
-(alquil C₀₋₁₀)CO₂H,
-SO₂CF₃,
-SO₂CF₂H,
alquilsulfinilo C₁₋₁₀,
hidroxi,
-(alquil C₁₋₁₀)OH,
-alquilalcoxi C₁₋₁₀,
ciano,
(alquil C₁₋₆)ciano, y
haloalquilo C₁₋₆; en el que R^{1b} y R^{2b} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{3b};

R^{3b} se selecciona independientemente entre: halógeno, alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, arilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, -CO₂(alquilo C₀₋₁₀), Oxo (=O), alquilsulfinilo C₁₋₁₀, amino, (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino, hidroxi, (alquil C₁₋₁₀)OH, alcoxi C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)ciano, ciano y haloalquilo C₁₋₆, halógeno, alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, Oxo (=O), amino, hidroxi, (alquil C₁₋₁₀)OH, alcoxi C₁₋₁₀ y haloalquilo C₁₋₆; en el que R^{3b} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3

sustituyentes R^{4b}; y

R^{4b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), (alquil C₁₋₁₀)OH, halógeno, -O(C=O)alquilo C₁₋₆, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometilo, trifluoroetilo, oxo (O=), -O(O₁)haloalquilo (C₁₋₁₀), amino(alquilo C₁₋₆)₀₋₂ y NH₂.

En una realización de esta invención de fórmula II, R^{1b} se selecciona entre: halógeno, Oxo (=O), alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, heteroalquil (C₁₋₁₀)(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, alquilamino C₀₋₁₀(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroaril C₀₋₁₀alquilamino(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀, cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, arilalquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀tioalquilo C₀₋₁₀, (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino, -CO₂(alquilo C₀₋₁₀), -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₁₀), -SO₂N(alquilo C₁₋₁₀)₂, hidroxilo, -(alquil C₁₋₁₀)OH, -alquilalcoxi C₁₋₁₀, ciano y haloalquilo C₁₋₆; y en el que R^{1b} está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3b}.

En otra realización de la invención de fórmula II, R^{1b} se selecciona entre: aminometilo, 1-aminoetilo, isopropilsulfonilo, *tert*-butilsulfonilo, *tert*-butilsulfamoilo, metilo, pirrolidinilcarbonilo, etilaminometilo, isopropilaminometilo, isopropilo, *tert*-butilo, isobutilo, etilo, propilo, ciclopropilmetilo, flúor, metilcarbonilo, metiltiometilo, triazolilmetilo, oxo, hidroxietilo, metoxietilo, *tert*-butiloxicarbonilo, 2-metoxi-1,1-dimetiletilo, 3-metoxi-1,1-dimetilpropilo, 3-metoxi-2,2-dimetilpropilo, dimetilsulfamoilo, ciclopentilmetilo, *tert*-butiloxicarboniletilo, *tert*-butiloxicarbonilmetilo, *tert*-butiloxicarbonilisopropilo, ciclohexilciclopentilmetilaminometilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilo, metoxi, difluorometilo, etoxicarbonildimetilet-2ilo, (isopropoxi)carbonildimetilet-2ilo, tetrahidropiraniolo, oxazolilo, pirazolilo, cloro, oxetanilo, oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, piperidinilcarbonilo, isoxazolilo, pirrolidinilo, isopropilcarboxi, ciclopropilo, trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, morfolinilo, propilo, ciclobutilo, carboxi, metilsulfonilo, sulfamoilo, hidroximetilo, pirazolilaminocarbonilmetilo, 1,3-oxazolilcarbonilaminometilo, pirimidinilcarbonilaminometilo, *tert*-butiloxicarbonilaminometilo, isopropilsulfonilo, pirrolidinilsulfonilmetilo, pirazolilcarbonilaminometilo, oxazolilcarbonilaminometilo, pirimidinilcarbonilaminometilo, isopropilsulfamoilo, fenilmetilsulfamoilo, (ciclopropilmetil)sulfamoilo, etilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo, piperidinilsulfonilo, morfolinilsulfonilo, 1,2,3-triazolilmetilo, morfolinilmetilo, dioxolanilo, trifluoroetilaminometilo, metilsulfonilo, metilcarbonilaminometilo, pirazolilmetilo, imidazolilmetilo, (2,2,2-trifluoroetil)aminometilo, dimetilaminocarbonilo, morfolinilcarbonilo, pirrolidinilo, 3-hidroxio-1,1-dimetilpropilo, 3-hidroxio-2,2-dimetilpropilo, 2-metoxi-1-metiletilo, hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-hidroxio-1-metiletilo, trifluorometilo, triazolilisopropilo, 1,2-dimetilpropilo, *tert*-butiloxicarbonildimetilet-2-ilo, pirazinilcarbonilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, trifluorometoxi, difluoroetilo, tiazolilo, 1,3-tiazolilo, triazolilisobutilo, tetrahidrotiopiraniolo, etoxicarbonilo, isopropilsulfonimidoilo, metilsulfonimidoilo, hidroxilo, ciano, metoxiisopropilo y 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo; y en el que R^{1b} está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3b}.

En otra realización de la invención, R^{2b} se selecciona entre: hidrógeno. En otra realización de la invención, R^{2b} es halógeno, alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀, (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino e hidroxilo; y en el que R^{2b} está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3b}.

En otra realización de la invención, R^{2b} se selecciona entre: flúor, hidroxilo, 1-ciclopropiletilamino, dimetilamino, azetidino, etilamino, metilo; en el que R^{2b} está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3b}.

En una realización de la invención, R^{2a} se selecciona entre: hidrógeno, metilo y flúor.

En una realización de la invención, R^{1a} se selecciona entre: hidrógeno, oxo, metilo, flúor, dimetilsulfamoilo, hidroxilo, hidroximetilo, ciclopropilo, (metiltio)metilo, isopropilo, metilsulfonilo, cloro, propilo y etilo.

En una realización de la invención R^{3a} se elige entre oxo, metilo, flúor, trifluorometilo, hidroximetilo, hidroxilo, etilo, ciclopropilo, (metilsulfanil)metilo, hidroxipropilo, hidroxietilo, metoxietilo, cloro, aminometilo, difluorometilo y (metilcarbonil)aminometilo.

En una realización de la invención, R^{4a} se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, metilo, oxo, trifluorometilo, metoxi, 1-hidroxio-1-metiletilo, amino, metoxietilo, difluorometilo, dimetilamino y etilo.

En una realización de la invención de fórmula II, R^{3b} se selecciona independientemente entre: trifluorometilo, hidroxilo, metilo, piperidinilo, carboxi, *tert*-butiloxicarbonilo, *tert*-butilo, metoxietilo, ciano, metoxi, flúor, amino, fenilo, ciclopropilo, *tert*-butilsulfonilo, 1-hidroximetiletilo, difluorometilo, dimetilamino, cianoetilo, oxo, isopropilo y trifluoroetilo.

Isómeros Ópticos- Diastereómeros - Isómeros Geométricos - Tautómeros

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto pueden aparecer como racematos y mezclas racémica, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención pretende comprender todas estas formas isoméricas de los compuestos de la presente invención, tanto como especies individuales como mezclas de las mismas.

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

10 Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir con diferentes puntos de unión hidrógeno, denominados tautómeros. Un ejemplo de esto puede ser una cetona y su forma enol conocidos como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales, así como mezclas de los mismos, están abarcados por los compuestos de fórmula I o fórmula II.

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

20 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto pueden aparecer como "estereoisómeros", incluyendo racematos y mezclas racémicas, mezclas enantioméricas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Puede haber presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de tales centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretenden que todos los isómeros ópticos y diastereómeros posibles en las en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos dentro del alcance de esta invención. La presente invención está destinada a comprender todas estas formas isoméricas de estos compuesto. Cuando los enlaces al carbono quiral se representan como líneas rectas en las Fórmulas de la invención, se entiende que las configuraciones (R) y (S) del carbono quiral, y por tanto los enantiómeros y mezclas de los mismos, están abarcados dentro de la Fórmula. Por ejemplo, la Fórmula I muestra la estructura de la clase de compuestos sin estereoquímica específica. Cuando los compuestos de la presente invención contienen un centro quiral, el término "estereoisómero" incluye enantiómeros y mezclas de enantiómeros, tales como las mezclas específicas 50:50 denominadas mezclas racémicas.

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

40 Pueden separarse mezclas diastereoméricas en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. También, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. También pueden separarse enantiómeros mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

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

50 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los compuestos de la presente invención (incluyendo aquellos de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos, así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir gracias a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de esta invención, como lo están isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas cis y trans, así como mezclas, están abarcadas dentro del alcance de la invención. También, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención). Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se ha definido por las Recomendaciones de la IUPAC de 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, está destinado a aplicarse por igual a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

En la presente solicitud, cuando un compuesto particular se nombra usando un "y" en la designación estereomérica, por ejemplo, 1-Bromo-4-((S y R)-propan-2-ilsulfonimidoil)benceno, el "y" indica una mezcla racémica de los enantiómeros. Es decir, los enantiómeros individuales no se aislaron individualmente.

5 Cuando la nomenclatura estereomérica incluye "o", por ejemplo, (1S,2S o 1R,2R)-2-(3-([4-(*tert*-butilsulfonyl)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo, el "o" indica que se completó la resolución quiral del racemato en enantiómeros individuales, pero no se determinó necesariamente la actividad óptica real del enantiómero específico.

10 Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden conseguirse como es conocido en la técnica mediante una modificación adecuada de la metodología desvelada en el presente documento. Sus estereoquímicas absolutas pueden determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, pueden separarse mezclas racémicas de los compuestos
15 de manera que se aislen enantiómeros individuales. La separación puede realizarse por métodos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de separación de los diastereómeros individuales por métodos convencionales, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es habitualmente la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Los derivados diastereoméricos pueden
20 después convertirse en los enantiómeros puros mediante escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede separarse directamente por métodos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, métodos que son bien conocidos en la técnica. Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto puede obtenerse mediante síntesis estereoselectiva usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración conocida por métodos bien conocidos en la técnica.

25 Sales

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases
30 inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc, y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio.

Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y reinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etil-morfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y
35 similares.

40 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico (xinafoato) y similares. Se prefieren particularmente ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

Se entenderá que, a menos que se indique otra cosa, las referencias a subconjuntos del compuesto de fórmula I del mismo, realizaciones del mismo, sí como compuestos específicos están destinadas a incluir también las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos.
50

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

Compuestos Marcados

En los compuestos de la Fórmula I genérica, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden enriquecerse artificialmente en un isótopo en particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención está destinada a incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la Fórmula I genérica. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (¹H) y deuterio (²H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante que se encuentra en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas, tales como aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto
60
65

útil como un patrón para caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos isotópicamente dentro de la Fórmula I genérica pueden prepararse sin excesiva experimentación por técnicas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos en el presente documento usando reactivos y/o intermedios enriquecidos isotópicamente adecuados.

5

Utilidad

Puede usarse un compuesto de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir una serie de afecciones o enfermedades mediadas por las Janus cinasas, en particular, enfermedades o afecciones que pueden mejorarse mediante la inhibición de una Janus cinasa, tal como JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. Dichas afecciones y enfermedades incluyen, pero sin limitación:

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

(1) artritis, incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil y artritis psoriásica; (2) asma y otras enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, incluyendo asma crónica, asma tardía, hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, obstrucción recurrente de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo enfisema; (3) enfermedades o trastornos autoinmunitarios, incluyendo los denominados trastornos autoinmunitarios de un solo órgano o de un solo tipo celular, por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmunitaria, gastritis atrófica autoinmunitaria o anemia perniciosa, encefalomiелitis, orquitis autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture, trombocitopenia autoinmunitaria, oftalmia simpática, miastenia grave, enfermedad de Graves, cirrosis biliar primaria, hepatitis agresiva crónica, colitis ulcerosa y glomerulopatía membranosa, aquellas definidas por implicar un trastorno autoinmunitario sistémico, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, síndrome de Reiter, polimiositis-dermatomiositis, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple y penfigoide bulloso y enfermedades autoinmunitarias adicionales, que pueden estar basadas en linfocitos B (humorales) o basadas en linfocitos T, incluyendo síndrome de Cogan, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, alopecia autoinmunitaria, diabetes de tipo I o de aparición juvenil y tiroiditis; (4) cánceres o tumores, incluyendo cánceres del tracto alimentario/gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de piel, incluyendo tumor de mastocitos y carcinoma de células escamosas, cáncer de mama y mamario, cáncer de ovario, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, incluyendo leucemia mielógena aguda y leucemia mielógena crónica, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de músculos, cáncer de huesos, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, melanoma, incluyendo melanoma oral y metastásico, sarcoma de Kaposi, mielomas, incluyendo mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, retinopatía diabética proliferativa y trastornos asociados con la angiogénesis, incluyendo tumores sólidos; (5) diabetes, incluyendo diabetes de tipo I y complicaciones a causa de la diabetes; (6) enfermedades, trastornos o afecciones oculares, incluyendo enfermedades autoinmunitarias del ojo, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis, incluyendo uveítis asociada con la enfermedad de Behçet y uveítis inducida por lentes, queratitis, queratitis herpética, queratitis cónica, distrofia epitelial corneal, queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Grave, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, queratoconjuntivitis seca (ojo seco), flictenula, iridociclitis, sarcoidosis, oftalmopatía endocrina, oftalmítis simpática, conjuntivitis alérgica y neovascularización ocular; (7) inflamaciones, alergias o afecciones intestinales, incluyendo enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica y mastocitosis; (8) enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de la neurona motora, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, accidente cerebrovascular, neurotoxicidad por glutamato o hipoxia; lesión por isquemia/reperfusión en el accidente cerebrovascular, isquemia de miocardio, isquemia renal, ataques cardíacos, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis y arterioesclerosis, hipoxia orgánica y agregación plaquetaria; (9) enfermedades, afecciones o trastornos de la piel, incluyendo dermatitis atópica, eccema, psoriasis, esclerodermia, prurito y otras afecciones pruríticas; (10) reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, urticaria alérgica, angioedema, asma alérgica o reacción alérgica a las picaduras de insectos, alimentos, fármacos o al polen; (11) rechazo de trasplantes, incluyendo rechazo de trasplante de células de islote pancreáticas, rechazo de trasplante de médula ósea, enfermedad de injerto contra hospedador, rechazo de trasplante de órganos y células, tales como médula ósea, cartílago, córnea, corazón, disco intervertebral, islote, riñón, extremidades, hígado, pulmón, músculo, mioblastos, nervios, páncreas, piel, intestino delgado o tráquea y xenotrasplantes.

60

Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por JAK que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. En una realización, dichas enfermedades incluyen asma y artritis reumatoide. En otra realización, dichas enfermedades incluyen obstrucción recurrente de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. En una variante de esta realización, la enfermedad es EPOC.

65

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

Un aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un

estereoisómero del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que se mejora mediante la inhibición selectiva de las janus cinasas JAK1 y JAK2.

- 5 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo y un segundo principio activo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mejorado por la inhibición selectiva de las janus cinasas JAK1 y JAK2.

Intervalos de dosis

- 10 La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula I variará, obviamente, dependiendo de la naturaleza y la gravedad de la afección que se vaya a tratar y del compuesto particular de fórmula I y su vía de administración. También variará según una serie de factores que incluyen la edad, el peso, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la respuesta del paciente individual. En general, la dosis diaria es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferentemente de 0,01 mg a aproximadamente 10 mg por kg. Por otra parte, puede ser necesario usar dosis fuera de estos límites, en algunos casos.

- 20 La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma farmacéutica unitaria variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración concreto. Por ejemplo, una formulación pensada para administración oral a seres humanos puede contener de 0,05 mg a 5 g de principio activo mezclada con una cantidad adecuada y conveniente de material de vehículo, que puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 99,95 por ciento de la composición total. En algunos casos, las formas farmacéuticas unitarias pueden contener de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 g de principio activo. Las formas farmacéuticas unitarias contendrán generalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4 g de un principio activo, normalmente, 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 400 mg.

Composiciones farmacéuticas

- 30 Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mediadas por prostanoide, pueden administrarse compuestos de fórmula I por vía oral, mediante pulverización inhalatoria, por vía parenteral o por vía rectal en formulaciones farmacéuticas unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables convencionales. El término parenteral, tal como se usa en el presente documento, incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión. Además del tratamiento de animales de sangre caliente, tales como ratones, ratas, caballos, ganado bovino, ovejas, perros, gatos, etc., el compuesto de la invención es eficaz en el tratamiento de seres humanos.

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

- 60 Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura, en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o en forma de cápsulas de gelatina blanda, en donde el principio activo se mezcla con disolventes miscibles con agua, tales como polietilenglicol, PEG y etanol o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

- 65 Las suspensiones acuosas contienen el material activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, por ejemplo, estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido

de etileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetileno-oxietanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietileno sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agente colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

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

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

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

Las formas farmacéuticas para administración inhalada pueden formularse de manera conveniente en forma de aerosoles o de polvos secos. Para las composiciones adecuadas y/o adaptadas para la administración inhalada, se prefiere que la sustancia activa se encuentre en una forma con tamaño de partícula reducido y más preferentemente, la forma de tamaño reducido se obtiene o puede obtenerse por micronizado.

En una realización, la preparación medicinal está adaptada para su uso con un inhalador de dosis medida a presión (pMDI) que libera una dosis medida de la medicina tras cada accionamiento. La formulación para los pMDI puede encontrarse en forma de soluciones o suspensiones en propulsores de hidrocarburos halogenados. El tipo de propulsor usado en los pMDI se está cambiando a hidrofluoroalcanos (HFA), también conocidos como hidrofluorocarbonos (HFC). En particular, en la actualidad se usan 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) en varios productos farmacéuticos para inhalación comercializados. La composición puede incluir otros excipientes farmacéuticamente aceptables para uso inhalado, tales como etanol, ácido oleico, polivinilpirrolidona y similares.

Los MDI a presión tienen normalmente dos componentes. En primer lugar, hay un componente de cartucho en el que se almacenan a presión las partículas de fármaco en forma de suspensión o solución. En segundo lugar, hay un componente de receptáculo usado para contener y accionar el cartucho. Normalmente, un cartucho contendrá múltiples dosis de la formulación, aunque también es posible tener cartuchos monodosis. Normalmente, el componente de cartucho incluye una válvula de salida a través de la cual puede descargarse el contenido del cartucho. La medicación en aerosol se dispensa a partir del pMDI aplicando fuerza sobre el componente de cartucho para presionarlo contra el componente de receptáculo, abriendo de este modo la válvula de salida y haciendo que las partículas se canalicen por la válvula de salida a través del componente de receptáculo y se descarguen por una salida del receptáculo. Tras la descarga del cartucho, las partículas se "atomizan", formando un aerosol. Se prevé que el paciente coordine la descarga de la medicación en aerosol con su inhalación, de tal forma que las partículas de

medicación sean arrastradas por el flujo aspiratorio del paciente y se transporten a los pulmones. Normalmente, los pMDI usan propulsores para presurizar el contenido del cartucho y para propulsar las partículas de medicación fuera de la salida del componente de receptáculo. En los pMDI, la formulación se proporciona en forma de líquido o suspensión y se almacena dentro del recipiente junto con el propulsor. El propulsor puede adoptar una serie de formas.

Por ejemplo, el propulsor puede comprender un gas comprimido o gas licuado.

En otra realización, la preparación medicinal está adaptada para su uso con un inhalador de polvo seco (DPI). La composición para inhalación adecuada para su uso en los DPI comprende normalmente partículas del principio activo y partículas de un vehículo farmacéuticamente aceptable. El tamaño de partícula del material activo puede variar de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 10 μm ; sin embargo, para un suministro eficaz a la parte distal del pulmón, al menos un 95 por ciento de las partículas de principio activo son de 5 μm o menores. Cada uno de los agentes activos puede estar presente en una concentración del 0,01 – 99%. Sin embargo, normalmente, cada uno de los agentes activos está presente a una concentración de aproximadamente el 0,05 al 50%, más normalmente del 0,2 - 20% del peso total de la composición.

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

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

para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, soluciones o suspensiones, etc. que contienen el compuesto de fórmula I. (A efectos de la presente solicitud, la aplicación tópica incluirá enjuagues y gargarismos bucales). Las formulaciones tópicas pueden comprender generalmente un vehículo, codisolvente, emulsionante, potenciador de la penetración, sistema conservante y emoliente farmacéutico.

Combinaciones con otros fármacos

Para el tratamiento y la prevención de enfermedades medidas por JAK, puede administrarse conjuntamente el compuesto de fórmula I con otros agentes terapéuticos. Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades mediadas por JAK, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos diferentes. En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, EOC, asma y rinitis alérgica, puede combinarse un compuesto de fórmula I con agentes tales como: (1) inhibidores de TNF- α , tales como Remicade® y Enbrel®; (2) inhibidores no selectivos de COX-1/COX-2 (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos, tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos, tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazonas, tales como fenilbutazona, salicilatos, tales como aspirina); (3) inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib); (4) otros agentes para el tratamiento de la artritis reumatoide, incluyendo bajas dosis de metotrexato, leflunomida, ciclosonida, hidroxiquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral; (5) inhibidor de la síntesis de leucotrienos, inhibidor de 5-lipooxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipooxigenasa (FLAP), tal como zileuton; (6) antagonistas del receptor LTD4, tales como zafirlukast, montelukast y pranlukast; (7) inhibidor de PDE4, tal como roflumilast; (8) antagonistas del receptor H1 antihistamínico, tales como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clorfeniramina; (9) agentes simpatomiméticos vasoconstrictores agonistas de α 1- y α 2-adrenoceptor, tales como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina y clorhidrato de etilnorepinefrina; (10) agentes anticolinérgicos, tales como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, bromuro de aclindinio, glicopirrolato, pirenzepina y telensepina; (11) agonistas de β -adrenoceptor, tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina,

albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol o metilxantaninas, incluyendo teofilina y aminofilina, cromoglicato sódico; (12) mimético de factor de crecimiento insulínico de tipo I (IGF-1); (13) glucocorticoide inhalado con efectos sistémicos reducidos, tales como prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesónida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona.

MÉTODOS DE SÍNTESIS

ESQUEMAS Y EJEMPLOS

Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen los siguientes significados tabulados. Las abreviaturas no tabuladas más adelante tienen sus significados según se usan comúnmente a menos que se indique específicamente otra cosa.

ACN, MeCN	acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
BAST	fluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre
BuOH (n-BuOH)	butanol
SFC Quiral	cromatografía quiral de fluidos supercríticos
CO ₂	dióxido de carbono
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Dbu	dibencilidenoacetona
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DSC	carbonato de <i>N,N</i> -disuccinimidilo
EDC	3-(etiliminometilenoamino)- <i>N,N</i> -dimetil-propan-1-amina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
IEN	ionización por electronebulización
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
h	hora u horas
H ₂	Hidrógeno
HCl	cloruro de hidrógeno
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
IPA	2-propanol
LDA	diisopropilamida de litio
<i>m</i> -CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
CLEM	Cromatografía líquida espectrometría de masas
EMBR	espectrometría de masas de baja resolución
MeI	yodometano
Me-THF	2-metiltetrahidrofurano
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MP-(OAc) ₃ BH	triacetoxiborohidruro (macroposoro) soportado por sólido
MPLC	cromatografía líquida de media presión
NaBH ₃ CN	Cianoborohidruro sódico
NaH	hidruro sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NaBH ₄	borohidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	Hidróxido sódico
NaOMe	metóxido sódico
Pd	paladio
Pd/C	Paladio sobre carbono
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)

POCl ₃	oxicloruro de fósforo (V)
Prep	preparativa
PyBOP	hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino fosfonio
Sat.	saturado
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiliaCat® DPP-Pd	difenilfosfina paladio (II) enlazado a sílice
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBS-Cl	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
<i>t</i> -BuOH (<i>tert</i> -BuOH)	<i>tert</i> -butanol
<i>t</i> -Bu Xphos	2-di- <i>tert</i> -butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
Me ₄ ⁺ Bu-X-Phos	di- <i>tert</i> -butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano
MeOH	metanol
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
NMO	<i>N</i> -óxido de 4-metilmorfolina
tr o TR	Temperatura ambiente
Sat. ac.	Saturado, acuoso
TPAP	perrutenato de tetra- <i>n</i> -propilamonio (VII)
HCOOH	ácido fórmico
K ⁺ OBu	<i>tert</i> -butóxido potásico
Na ₂ S ₂ O ₅	metabisulfito sódico
RMN	resonancia magnética nuclear
TLC	cromatografía de capa fina
(EtO) ₂ P(O)CH ₂ CN	(cianometil)fosfonato de dietilo
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
KCN	cianuro potásico
Si-DMT	Dimercaptotriazina soportada por sílice
TMS	trimetilsilano
CF ₃ TMS	(trifluorometil)trimetilsilano
PhI(OAc) ₂	Diacetato de yodoisobenceno
Ti(OEt) ₄	Etóxido de titanio (IV)
Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	Isopropóxido de titanio (IV)
TMSCF ₃	trimetil(trifluorometil)silano
BH ₃	borano
SOCl ₂	Cloruro de tionilo
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
BOC ₂ O	Boc-anhídrido o dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
K ₂ CO ₃	Carbonato potásico
KI	Yoduro potásico
<i>i</i> -PrMgCl	Cloruro de isopropilmagnesio
KOAc	Acetato potásico
KOH	Hidróxido potásico
K ₃ PO ₄	Fosfato potásico tribásico
GP	Grupo protector
IBX	Ácido 2-yodoxibenzoico
HNRR	Una amina disustituída
Ph ₃ PMeBr	Bromuro de metiltrifenilfosfonio
AlCl ₃	Tricloruro de aluminio

Abreviaturas de grupo alquilo

Me	metilo
Et	etilo
<i>n</i> -Pr	propilo normal
<i>i</i> -Pr	isopropilo
<i>n</i> -Bu	butilo normal
<i>i</i> -Bu	isobutilo

s-Bu	butilo secundario
t-Bu	butilo terciario
c-Pr	ciclopropilo
c-Bu	ciclobutilo
c-Pen	ciclopentilo
c-Hex	ciclohexilo

MÉTODOS DE SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas generales usando materiales adecuados, y se ilustran adicionalmente mediante los ejemplos específicos posteriores. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los Ejemplos ilustrativos posteriores, por lo tanto, no están limitados por los compuestos listados o por cualquiera de los sustituyentes particulares empleados con propósitos ilustrativos. La numeración de sustituyentes según se muestra en los esquemas no está necesariamente correlacionada con la usada en las reivindicaciones y con frecuencia, por claridad, se muestra un solo sustituyente unido al compuesto donde están permitidos múltiples sustituyentes en las definiciones de la presente invención anteriormente en el presente documento.

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

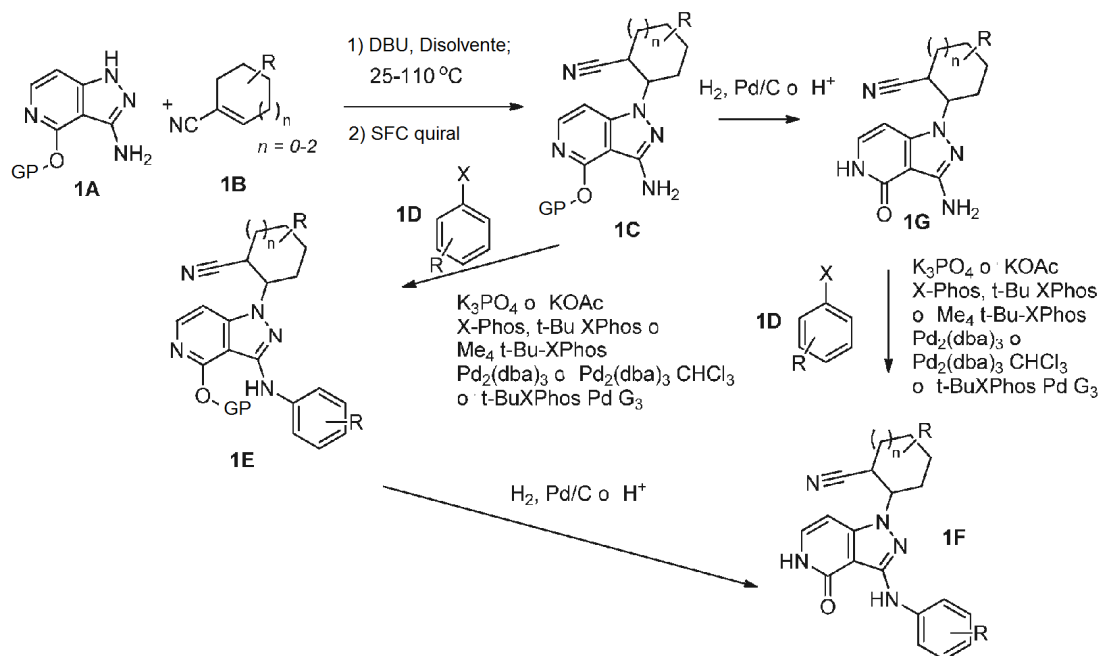
Todas las reacciones se agitaron (mecánicamente, barra de agitación/placa de agitación, o se sacudieron) y se realizaron en una atmósfera inerte de nitrógeno o argón a menos que se indique específicamente otra cosa. Todos los materiales de partida usados para preparar los intermedios y los compuestos finales descritos en el presente documento se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron según se recibieron. Todas las temperaturas están en grados Celsius (°C) a menos que se indique otra cosa. La temperatura ambiente es 15-25 °C. La mayoría de los compuestos se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa, MPLC sobre gel de sílice, SFC, recristalización y/o agitación (suspensión en un disolvente, seguido de filtración del sólido). El curso de las reacciones se siguió por cromatografía de capa fina (TLC) y/o CLEM y/o RMN y los tiempos de retención se dan únicamente a modo de ilustración. Todos los productos finales se analizaron por RMN y CLEM. Los intermedios se analizaron por RMN y/o TLC y/o CLEM.

Método 1

En el Esquema 1 se describen procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención. Usando una base apropiada, tal como DBU, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, EtOH, n-BuOH o *tert*-BuOH, a una temperatura entre 25-110 °C, la pirazolopiridona protegida 1A (GP = un grupo protector adecuado) puede someterse a una adición de conjugados a los nitrilos 1B opcionalmente sustituidos para producir el aducto 1C, normalmente en forma de una mezcla de isómeros ópticos, intermedios en la síntesis de ejemplos de la presente invención. Los isómeros del intermedio 1C pueden separarse en sus isómeros ópticos individuales respectivos usando el método cromatográfico adecuado (aquiral y/o quiral). El intermedio 1C se acopla cruzadamente a haluros de arilo y heteroarilo sustituidos 1D usando un sistema de paladio catalítico /ligando adecuado, tal como Pd₂(dba)₃ o Pd₂(dba)₃-CHCl₃ y 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (t-Bu XPhos) o di-*tert*-butil [3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (Me/Bu-XPhos) o 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos) o metanosulfonato de [(2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio (II) (*t*-BuXPhos Pd G3). Las condiciones típicas emplean 1-2 equivalentes del haluro de arilo/heteroarilo en relación a la pirazolopirimidina con una carga de precatalizador de Pd al 10-25 %, usando una proporción aproximada de Pd:ligando de 1:2 a 1:2,5. Normalmente, el acoplamiento cruzado se realiza usando disolventes de 2-propanol o *t*-amilalcohol, y entre 1-3,1 equivalentes de base de KOAc o K₃PO₄. Las reacciones se realizaron normalmente entre 65-80 °C, para producir los intermedios 1E de la presente invención. Los intermedios 1E pueden desprotegerse usando condiciones de hidrogenólisis (gas de H₂, Pd/C, en un disolvente adecuado, tal como EtOAc, EtOH, MeOH, o usando combinaciones de disolventes de los mismos), o promoverse mediante un ácido adecuado para proporcionar los Ejemplos 1F de la presente invención. Como alternativa, los Intermedios 1C pueden desprotegerse usando condiciones de hidrogenólisis (gas de H₂, Pd/C, en un disolvente adecuado tal como EtOAc, EtOH, MeOH, o usando combinaciones de disolventes de los mismos), o promoverse mediante un ácido adecuado para proporcionar el Intermedio 1G. El Intermedio 1G se acopla cruzadamente a haluros de arilo y heteroarilo sustituidos 1D usando un sistema de paladio catalítico/ligando adecuado, tal como Pd₂(dba)₃ o Pd₂(dba)₃-CHCl₃ y 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (t-Bu XPhos) o di-*tert*-butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (Me/Bu-XPhos) o 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos) o metanosulfonato de [(2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (*t*-BuXPhos Pd G3). Las condiciones típicas emplean 1-2 equivalentes del haluro de arilo/heteroarilo en relación a la pirazolopirimidina con una carga de precatalizador de Pd al 10-25 %, usando una proporción aproximada de

Pd:ligando de 1:2 a 1:2,5. Normalmente, el acoplamiento cruzado se realiza usando disolventes de 2-propanol o *t*-amilalcohol, y entre 1-3,1 equivalentes de base de KOAc o K_3PO_4 . Las reacciones se realizaron normalmente entre 65-80 °C, para producir los Ejemplos 1F de la presente invención.

5

ESQUEMA 1**Método 2**

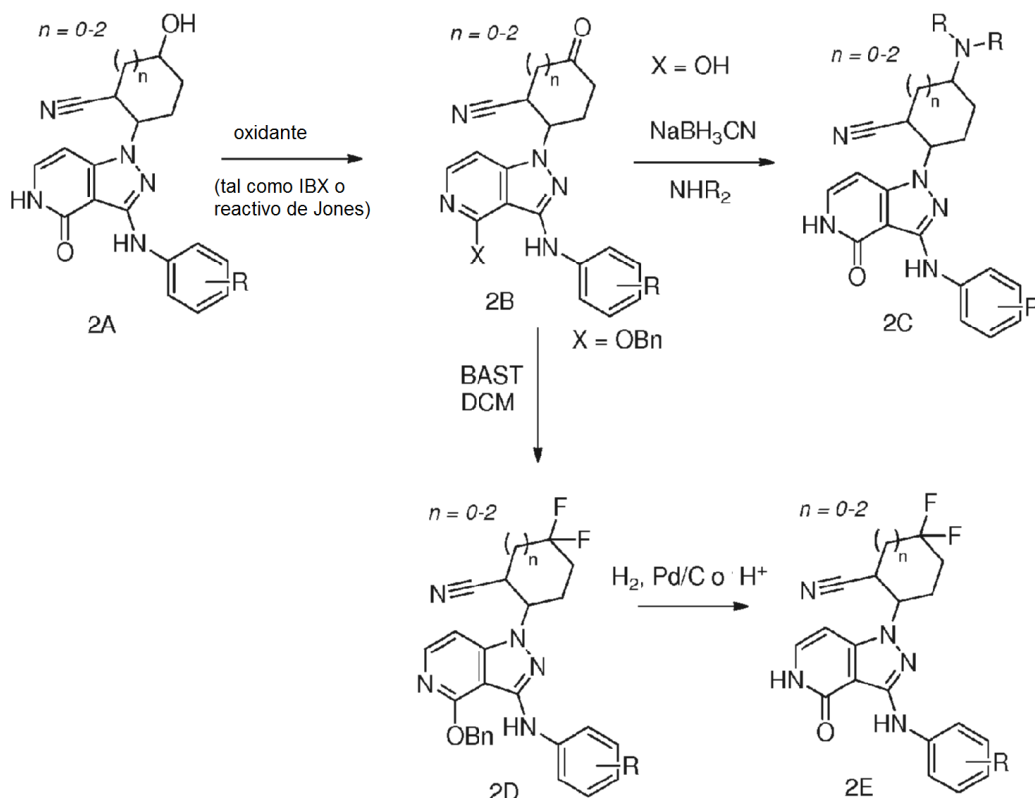
10

En el Esquema 2 se describen procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención. La pirazolo-piridona 2A se oxida usando un oxidante adecuado, tal como IBX o reactivo de Jones, en un disolvente adecuado tal como DMSO o acetona a una temperatura entre 0-50 °C para proporcionar la cetona 2B. La cetona 2B puede hacerse reaccionar adicionalmente una amina sustituida en condiciones de aminación reductora usando un borohidruro, tal como NaBH₃CN en un sistema de disolventes adecuado, tal como MeOH/THF/AcOH para proporcionar los Ejemplos 2C de la presente invención. Como alternativa, la cetona 2B puede hacerse reaccionar con BAST en un disolvente, tal como DCM a una temperatura de 0 °C para proporcionar el Intermedio 2D. Los Intermedios 2D pueden desprotegerse usando condiciones de hidrogenólisis (gas de H₂, Pd/C, en un disolvente adecuado tal como EtOAc, EtOH, MeOH, o usando combinaciones de disolventes de los mismos), o promoverse mediante un ácido adecuado para proporcionar los Ejemplos 2E de la presente invención.

15

20

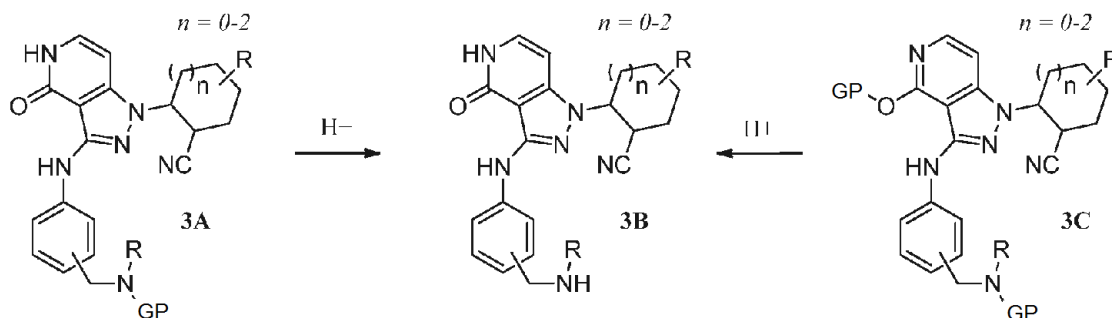
ESQUEMA 2



Método 3

- 5 En el Esquema 3 se describen procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención. La pirazolo-piridona 3A puede tratarse con un ácido adecuado, tal como TFA o HCl en un disolvente apropiado, tal como DCM, EtOAc o MeOH a aproximadamente temperatura ambiente para proporcionar los Ejemplos 3B correspondientes que contienen amina de la presente invención. Como alternativa, los intermedios protegidos 3C pueden hacerse reaccionar de una manera similar para proporcionar los Ejemplos 3B de la presente invención.

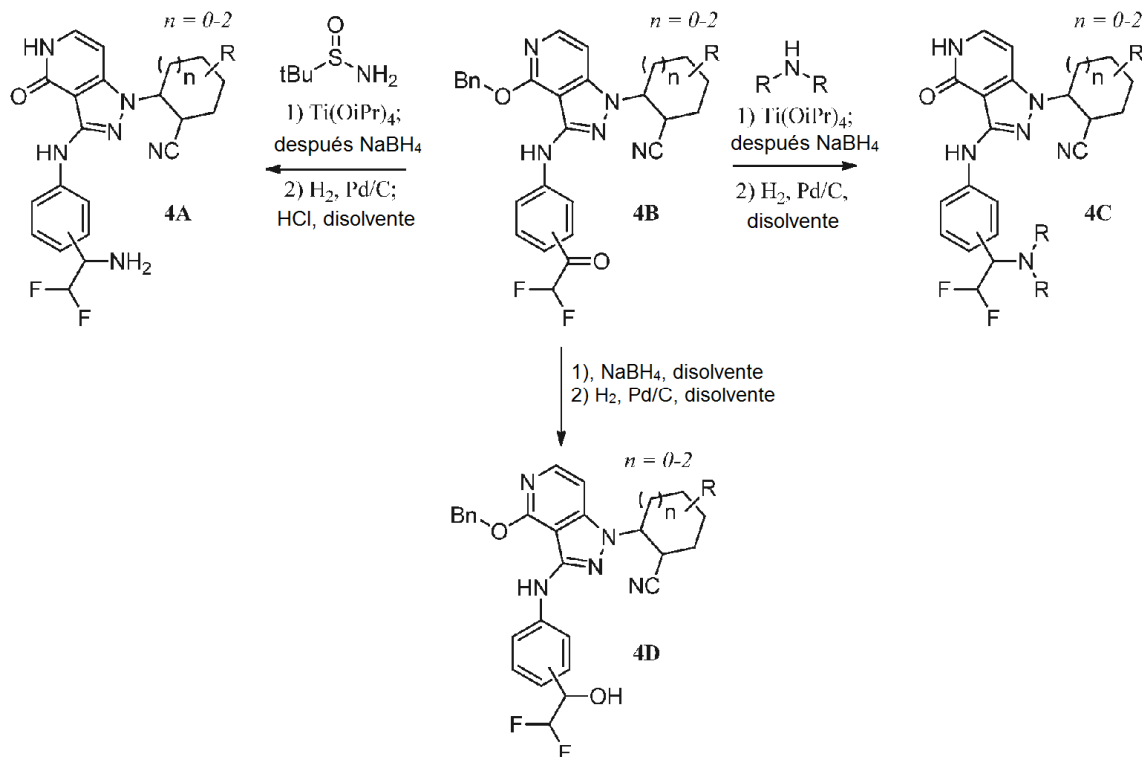
ESQUEMA 3



Método 4

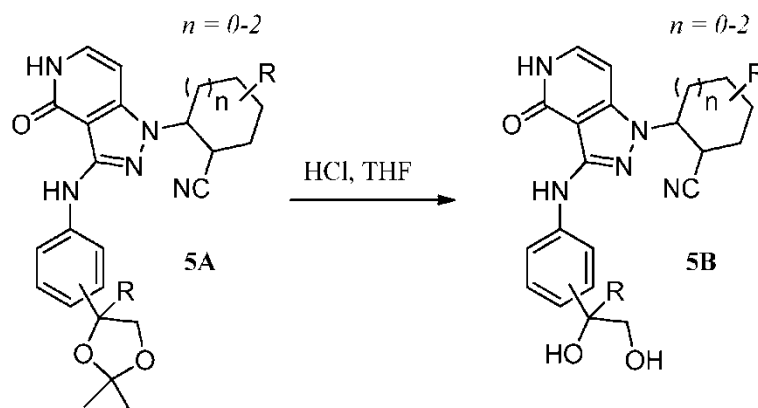
En el Esquema 4 se describen procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención. Los intermedios 4B pueden tratarse con 2-metilpropano-2-sulfonamida (u otro sustituto de amonio adecuado) en presencia de un ácido de Lewis, tal como isopropóxido de titanio, seguido de un agente reductor, tal como borohidruro sódico para proporcionar los Ejemplos 4A después de hidrogenólisis en presencia de una fuente de ácido (tal como HCl) en un disolvente, tal como EtOAc. Como alternativa, los Intermedios 4B pueden tratarse con aminas adecuadamente sustituidas usando condiciones análogas para proporcionar los Ejemplos 4C de la presente invención. Los intermedios 4B también pueden tratarse con borohidruro sódico en un disolvente apropiado tal como MeOH, seguido de hidrogenólisis convencional para proporcionar los Ejemplos 4D que contienen alcohol de la presente invención.

ESQUEMA 4

5 Método 5

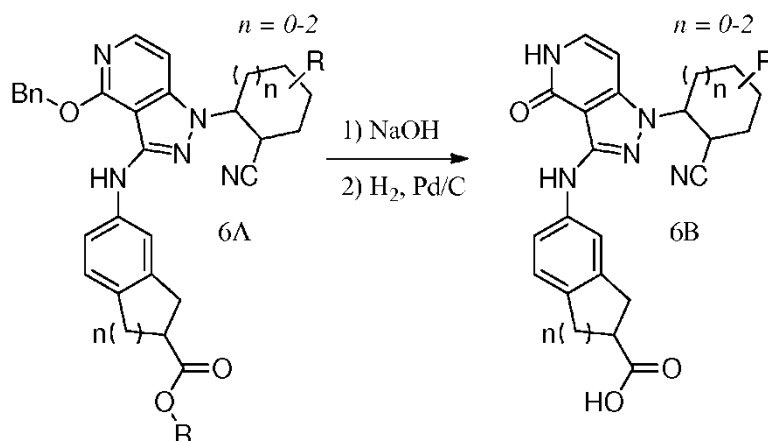
En el Esquema 5 se describen procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención. Los Intermedios 5A que contienen dioxolano pueden tratarse con un ácido adecuado, tal como HCl en un disolvente (THF) para proporcionar los Ejemplos 5B que contienen diol de la presente invención.

ESQUEMA 5

15 Método 6

En el Esquema 6 se describen procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención. Los Intermedios 6A que contienen éster pueden tratarse con una base apropiada, tal como hidróxido sódico en un sistema de disolventes, tal como MeOH/agua a temperatura ambiente para proporcionar los Ejemplos 6B de la presente invención siguiendo hidrogenólisis.

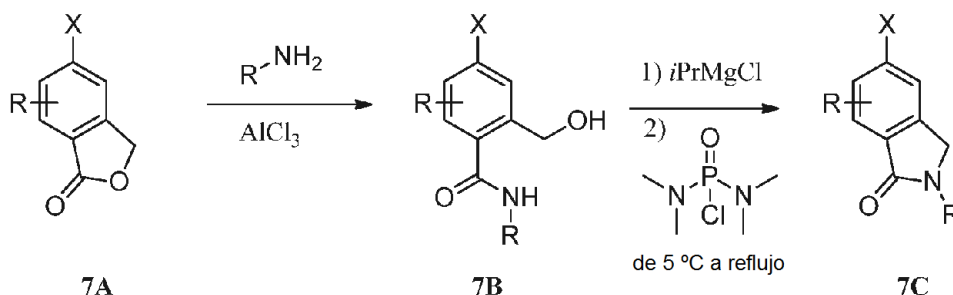
ESQUEMA 6



Método 7

- 5 En el Esquema 7 se describen procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención. Los Intermedios de lactona 7A se hacen reaccionar con aminas en presencia de un ácido de Lewis, tal como tricloruro de aluminio a o aproximadamente a 80 °C para proporcionar los Intermedios de amida 7B correspondientes, que después pueden tratarse adicionalmente con *i*-PrMgCl en un sistema de disolventes adecuado, tal como THF/NMP, seguido de cloruro de bis(dimetilamino)fosforilo a la temperatura de reflujo para proporcionar los Intermedios 7C de la presente invención.

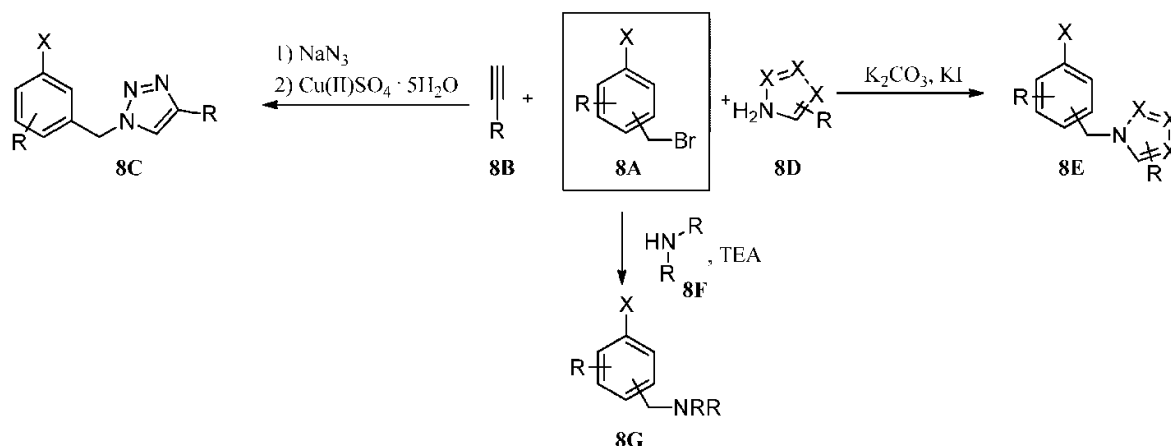
ESQUEMA 7



Método 8

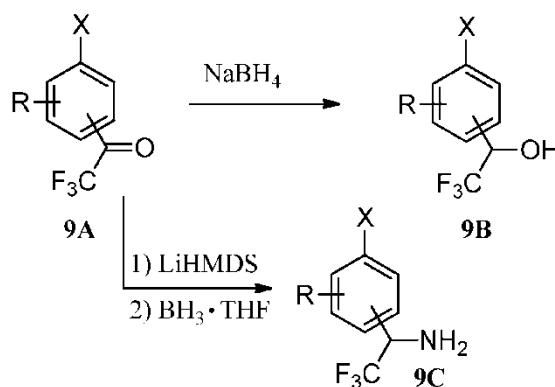
- 15 En el Esquema 8 se describen procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención. Los intermedios 8A pueden hacerse reaccionar con un heterociclo adecuadamente sustituido en presencia de una base, tal como carbonato potásico con un aditivo, tal como yoduro potásico en un disolvente adecuado (tal como acetona) a la temperatura de reflujo para proporcionar los Ejemplos 8E de la presente invención. Como alternativa, los Intermedios 8A pueden hacerse reaccionar en primer lugar con azida sódica en un disolvente tal como DMSO para proporcionar una azida intermedia que puede hacerse reaccionar adicionalmente con un alquino adecuadamente sustituido 8B en presencia de una sal de cobre (tal como pentahidrato de sulfato de cobre) y ascorbato sódico para proporcionar los Intermedios de triazol 8 °C correspondientes para su uso en la síntesis de los ejemplos de la presente invención. Como alternativa, los Intermedios 8A pueden hacerse reaccionar con una amina adecuadamente sustituida 8F en presencia de una base, tal como TEA en un disolvente apropiado tal como THF para proporcionar los Intermedios 8G que pueden usarse en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

ESQUEMA 8

5 Método 9

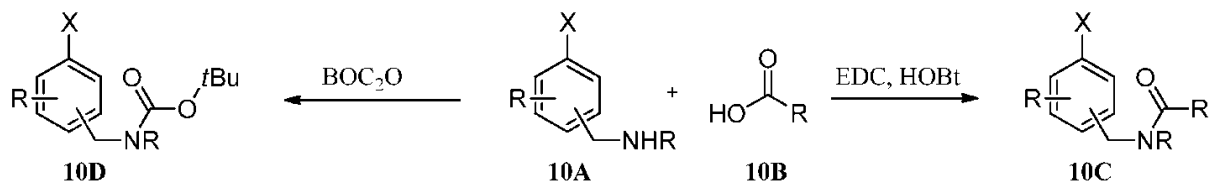
En el Esquema 9 se describen procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención. Los Intermedios 9A que contienen trifluorometil pueden reducirse con un agente reductor adecuado, tal como borohidruro sódico en un disolvente, tal como MeOH para proporcionar los Intermedios de alcohol 9B correspondientes para su uso en la síntesis de ejemplos de la presente invención. Los isómeros ópticos pueden separarse adicionalmente usando métodos cromatográficos quirales adecuados para proporcionar los diastereómeros/enantiómeros correspondientes. Como alternativa, los Intermedios 9A pueden hacerse reaccionar con LiHMDS, seguido de un agente reductor, tal como complejo de borano-THF para proporcionar los Intermedios de amina 9C correspondientes. Los isómeros ópticos pueden separarse adicionalmente usando métodos cromatográficos quirales adecuados para proporcionar los diastereómeros/enantiómeros correspondientes para su uso como intermedios en las síntesis de ejemplos de la presente invención.

ESQUEMA 9

20 Método 10

En el Esquema 10 se describen procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención. Los Intermedios 10A que contienen amina pueden hacerse reaccionar con un ácido carboxílico adecuadamente sustituido 10B en presencia de reactivos de acoplamiento de amida (tales como EDC y HOBt) en un disolvente, tal como DCM para proporcionar los Intermedios de amida 10C correspondientes para su uso en la síntesis de ejemplos de la presente invención. Como alternativa, los Intermedios 10A pueden hacerse reaccionar con BOC_2O en un disolvente, tal como EtOH o DCM para proporcionar los Intermedios de carbamato 10D para su uso en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

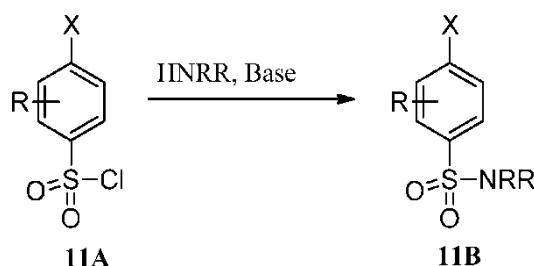
ESQUEMA 10



5 Método 11

En el Esquema 11 se describen procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención. Los Intermedios de cloruro de sulfonilo 11A pueden hacerse reaccionar con una amina adecuadamente sustituida en presencia de una base adecuada (tal como DIPEA) en un disolvente tal como DCM para proporcionar los Intermedios 11B que pueden usarse en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

ESQUEMA 11



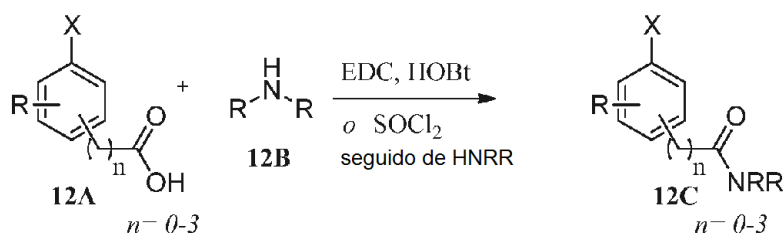
15

Método 12

En el Esquema 12 se describen procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención. Los Intermedios de ácido carboxílico 12A pueden hacerse reaccionar en condiciones de acoplamiento de amida usando reactivos, tales como EDC o HOBT, o como alternativa pueden convertirse en el cloruro de ácido correspondiente usando un reactivo, tal como cloruro de tionilo para proporcionar los Intermedios de amida 12C que pueden usarse en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

20

ESQUEMA 12



25

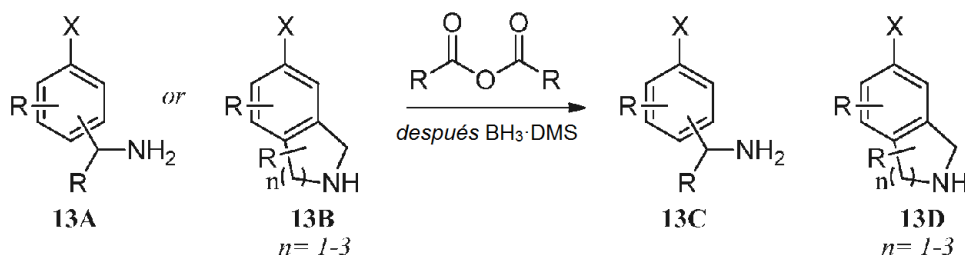
Método 13

En el Esquema 13 se describen procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención. Los Intermedios de amina 13A o 13B pueden hacerse reaccionar con un anhídrido adecuado (o en condiciones de acoplamiento de amida adecuadas) para proporcionar una amida intermedia que puede reducirse adicionalmente usando un agente reductor, tal como complejo de borano-sulfuro de dimetilo a aproximadamente 75 °C para proporcionar los Intermedios 13C o 13D que pueden usarse en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

30

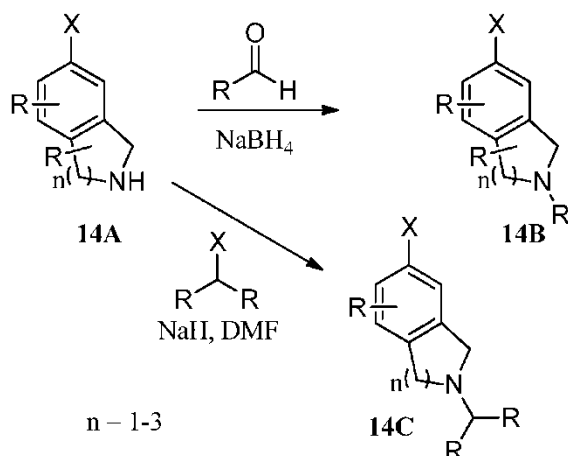
35

ESQUEMA 13

5 Método 14

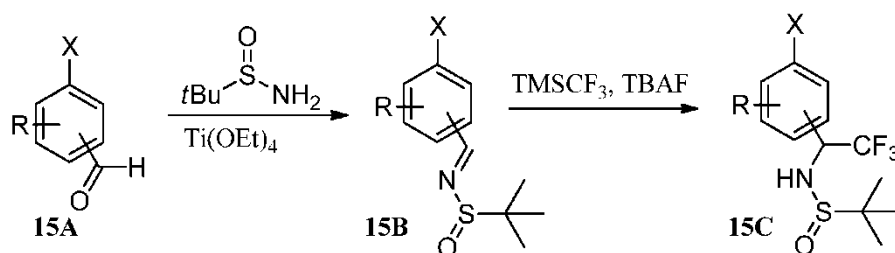
En el Esquema 14 se describen procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención. Los Intermedios de amina 14A pueden hacerse reaccionar con un aldehído adecuadamente sustituido en presencia de un agente reductor, tal como borohidruro sódico en un disolvente adecuado (tal como MeOH) para proporcionar los Intermedios 14B que pueden usarse en la síntesis de ejemplos de la presente invención. Como alternativa, los Intermedios 14A pueden hacerse reaccionar con un haluro de alquilo adecuadamente sustituido en presencia de una base, tal como hidruro sódico en un disolvente de DMF para proporcionar los Intermedios 14C que pueden usarse en la síntesis de ejemplos de la presente invención.

ESQUEMA 14

20 Método 15

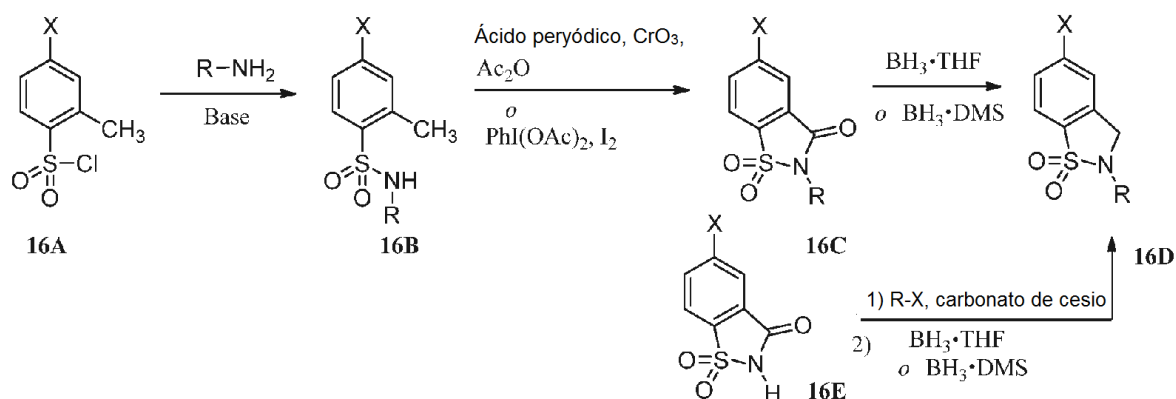
En el Esquema 15 se describen procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención. Los aldehídos adecuadamente sustituidos 15A pueden hacerse reaccionar con 2-metilpropano-2- sulfamida (puede usarse racemato o enantiómeros ópticamente puros) en presencia de un ácido de Lewis, tal como óxido de titanio en un disolvente tal como THF a la temperatura de reflujo para proporcionar los Intermedios 15B correspondientes que pueden tratarse adicionalmente con trimetil(trifluorometil)silano y una fuente de fluoruro, tal como as TBAF para proporcionar los Intermedios 15C que pueden usarse en la síntesis de ejemplos de la presente invención. Los isómeros ópticos pueden separarse adicionalmente usando métodos cromatográficos quirales adecuados para proporcionar los diastereómeros/enantiómeros individuales correspondientes.

ESQUEMA 15



Método 16

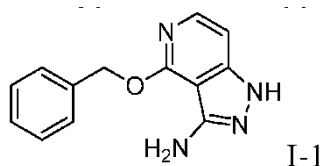
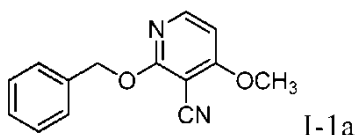
En el Esquema 16 se describen procedimientos generales para preparar intermedios de la presente invención. El cloruro de sulfonilo 16A puede hacerse reaccionar con una amina adecuadamente sustituida en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina en un disolvente, tal como diclorometano para proporcionar los Intermedios de sulfonamida 16B. Los Intermedios 16B pueden tratarse con condiciones oxidativas para efectuar la ciclación intramolecular para proporcionar los Intermedios 16C o 16E (pueden usarse protocolos, tales como ácido peryódico con trióxido de cromo y ácido acético; o diacetato de yodobenceno y yodo). Los Intermedios 16C pueden reducirse usando un agente reductor adecuado, tal como complejo de borano-tetrahidrofurano o borano-sulfuro de dimetilo para proporcionar los Intermedios 16D que pueden usarse en la síntesis de ejemplos de la presente invención. Como alternativa, los Intermedios 16E pueden hacerse reaccionar con un haluro de alquilo adecuadamente sustituido en presencia de una base, tal como carbonato de cesio para proporcionar los Intermedios 16D, siguiendo reducción con complejo de borano-tetrahidrofurano o borano-sulfuro de dimetilo.

ESQUEMA 16INTERMEDIATES

Los siguientes procedimientos experimentales detallan la preparación de materiales químicos usados en la síntesis de Ejemplos de la presente invención. Los procedimientos ilustrados están únicamente para propósitos ilustrativos y no están destinados a limitar el ámbito de la presente invención de ninguna manera.

Intermedio 1

4-(Benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-amina

Etapa 1: 2-(Benciloxi)-4-metoxinicotinonitrilo

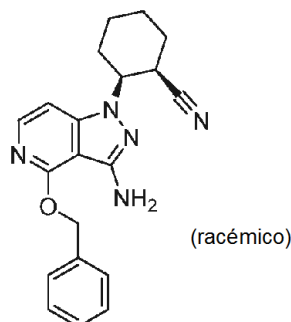
A una suspensión agitada de 3-ciano-2-hidroxi-4-metoxipiridina (40,0 g, 266 mmol) en tolueno (800 ml) se añadió carbonato de plata (92,0 g, 333 mmol), seguido de bromuro de bencilo (57,0 g, 333 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró para retirar los sólidos inorgánicos, enjuagando la torta de filtro con DCM. El filtrado se concentró al vacío. Se añadió éter de petróleo (100 ml) al residuo en bruto y los sólidos triturados se recogieron por filtración para proporcionar 2-(benciloxi)-4-metoxinicotinonitrilo. EMBR (IEN) calc. para C₁₄H₁₃N₂O₂ [M+H]⁺: 241, encontrado: 241. RMN ¹H (600 MHz CDCl₃) δ 8,21 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,58 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,99 (s, 3H).

Etapa 2: 4-(Benciloxi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-amina

Una suspensión agitada de 2-(benciloxi)-4-metoxinicotinonitrilo (63 g, 0,26 mol) en un disolvente mezcla de hidrato de hidrazina (210 ml) y etanol anhidro (420 ml) se calentó a reflujo a aproximadamente 110 °C. La reacción se calentó a reflujo durante 3 días. Después, la mezcla se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc (200 ml), y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1-1:1) para proporcionar 4-(benciloxi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-amina. EMBR (IEN) calc. para C₁₃H₁₃N₄O [M+H]⁺: 241, encontrado 241. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,87 (s a, 1H), δ 7,67 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H), 6,80 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 5,49 (s, 2H), 5,15 (s, 2 H).

Intermedio 2

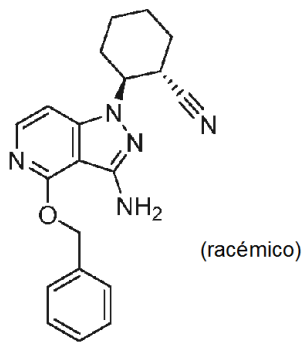
(*cis*)-2-[3-Amino-4-(benciloxi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-*il*]ciclohexanocarbonitrilo (racemato)



A una solución de 4-(benciloxi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-amina (I-1; 15 mg, 0,062 mmol) en etanol (0,2 ml) en un tubo que puede cerrarse herméticamente se añadió 1-cianociclohexeno (0,070 ml, 0,624 mmol) y DBU (0,019 ml, 0,125 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 24 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos). El primer producto de elución es el (*trans*)-2-[3-amino-4-(benciloxi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-*il*]ciclohexanocarbonitrilo menor y el segundo producto de elución es el (*cis*)-2-[3-amino-4-(benciloxi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-*il*]ciclohexanocarbonitrilo principal (racemato). EMBR (IEN) calc. para C₂₀H₂₂N₅O [M+H]⁺: 348, encontrado 348. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 7,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,45 (s a, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,52 (cd, *J* = 12,6, 3,6 Hz, 1H), 2,12-2,18 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,71-1,78 (m, 3H), 1,46 (m, 1H).

Intermedio 3

(*trans*)-2-[3-Amino-4-(benciloxi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-*il*]ciclohexanocarbonitrilo (racemato)

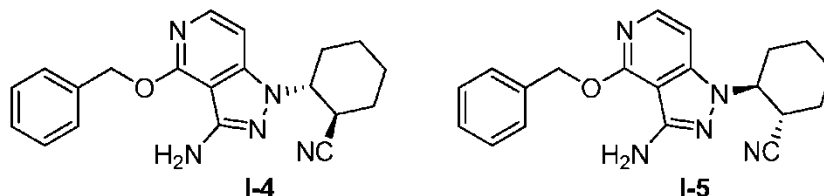


Se puso 4-(benciloxi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-amina (I-1; 20,0 g, 83,0 mmol) en un matraz de pared ancha (500 ml), seguido de la adición de acetonitrilo (167 ml), ciclohex-1-enocarbonitrilo (71,0 g, 0,670 mol) y DBU (25,0 g, 0,170 mol). El matraz se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 4 días. Después de 4 días, tuvo lugar una conversión de aproximadamente ~80 % en el transisómero principal con una cantidad mínima del producto *cis* detectada. La mezcla se enfrió, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc cargado con 1 % de DCM) para proporcionar el producto (*trans*)-2-[3-amino-4-(benciloxi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-*il*]ciclohexanocarbonitrilo (racemato). EMBR (IEN) calc.

para $C_{20}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$: 348, encontrado 348; RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,32 (m, 1H).

5 Intermedios 4 y 5

(1R,2R)-2-(3-Amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo y
(1S,2S)-2-(3-Amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo



Los compuestos del título, 1-4 y 1-5, se separaron de la mezcla racémica siguiendo el procedimiento siguiente:

Columna utilizada: Chiral Technology IC, 2,1 x 25 cm, 5 μ M.

Fase móvil: 28 %/72 % de 2-Propanol/ CO_2 (sin otros modificadores).

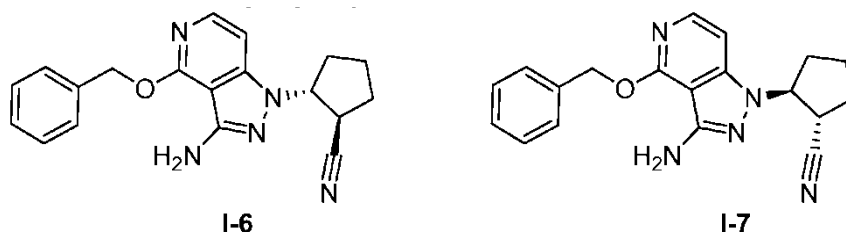
Caudal: 65 ml/min, tiempo de ejecución 8 min, 10 minutos con impurezas.

Longitud de onda: 220 nm.

Preparación de inyección: se disolvieron 7 gramos de racemato en metanol/DMF, 3:1 (80 ml) y se filtraron para retirar cualquier partícula. Se realizaron inyecciones de 0,30 ml y la elución de los enantiómeros individuales se observó a los 4,97 minutos (1R,2R; I-4 EMBR (IEN) calc. para $C_{20}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$: 348, encontrado 348) y 6,02 minutos (1S,2S; I-5 EMBR (IEN) calc. para $C_{20}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$: 348, encontrado 348).

Intermedios 6 y 7

(1R,2R)-2-(3-Amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo y
(1S,2S)-2-(3-Amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo



En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 5000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se puso 4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-amina (I-1; 250 g, 1,04 mol), etanol (3000 ml), ciclopent-1-eno-1-carbonitrilo (300 g, 3,22 mol) y DBU (317 g, 2,08 mol). La solución resultante se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío, y el residuo resultante se aplicó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:2) para proporcionar 2-[3-amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclopentano-1-carbonitrilo racémico.

El 2-[3-amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclopentano-1-carbonitrilo racémico (100 g, 300 mmol) se purificó usando SFC prep. quiral con las siguientes condiciones:

Columna utilizada: Phenomenex Lux Cellulose-4, 2 x 25 cm, 5 μ m

Fase móvil: CO_2 (80 %), metanol con 0,1 % de DEA (20 %)

Longitud de onda: UV 254 nm.

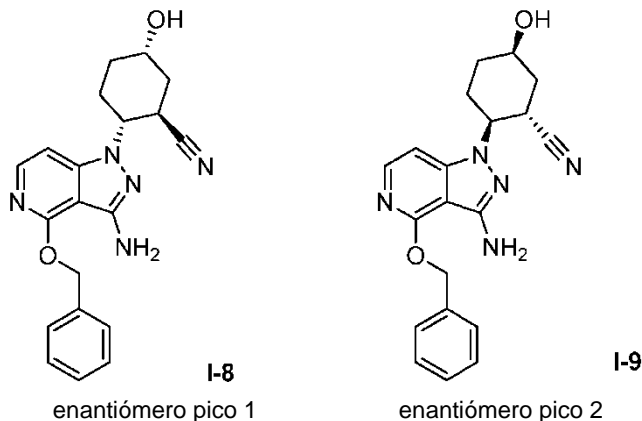
Pico A, I-6: (1R,2R)-2-[3-amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclopentano-1-carbonitrilo EMBR (IEN) calc. para $C_{19}H_{20}N_5O$ $[M+H]^+$: 334, encontrado 334. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86-6,84 (m, 7H), 5,55 (s, 2H), 4,94-4,86 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H), 2,39-2,01 (m, 6H).

Pico B, I-7: (1S,2S)-2-[3-amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclopentano-1-carbonitrilo EMBR(IEN) calc. para $C_{19}H_{20}N_5O$ $[M+H]^+$: 334, encontrado 334. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86-6,84 (m, 7H), 5,55 (s, 2H), 4,94-4,86 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H), 2,39-2,01 (m, 6H).

Intermedios 8 y 9

(1R,2R,5S)-2-(3-Amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5- hidrox ciclohexanocarbonitrilo y
(1S,2S,5R)-2-(3-Amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-hidrox ciclohexanocarbonitrilo

5



En un matraz se añadió 4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-amina, (I-1; 6,00 g, 25,0 mmol), 5-hidrox ciclohex-1-enocarbonitrilo (9,23 g, 74,9 mmol), DBU (7,53 ml, 49,9 mmol) y EtOH (50 ml). La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 50 h, después se enfrió, se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc/H₂O. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (acetona al 0-50 %/DCM) para proporcionar el diastereómero principal en forma de una mezcla racémica de (1R,2R,5S) y (1S,2R,5S)-2-(3-amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-hidrox ciclohexanocarbonitrilo. Los enantiómeros individuales se separaron por SFC quiral preparativa usando las siguientes condiciones para proporcionar los dos enantiómeros:

Columna utilizada: Chiral Technology AZ-H 2,1 x 25 cm, 5 µM.

Fase móvil: 29 %/71 % de Metanol/CO₂

Caudal: 63 ml/min

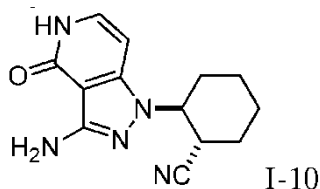
Longitud de onda: 220 nm

Pico A, I-8: (1R,2R,5S)-2-(3-amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-hidrox ciclohexanocarbonitrilo. EMBR (IEN) calc. para C₂₀H₂₂N₅O₂ [M+H]⁺: 364, encontrado 364. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 12 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 12 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,24-4,27 (m, 2H), 3,76 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,44-2,50 (m, 1H), 2,37 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,94-2,00 (m, 2H), 1,61-1,82 (m, 2H).

Pico B, I-9: (1S,2R,5R)-2-(3-amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-hidrox ciclohexanocarbonitrilo. EMBR (IEN) calc. para C₂₀H₂₂N₅O₂ [M+H]⁺: 364, encontrado 364. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 12 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 12 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,24-4,27 (m, 2H), 3,76 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,44-2,50 (m, 1H), 2,37 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,94-2,00 (m, 2H), 1,61-1,82 (m, 2H).

Intermedio 10

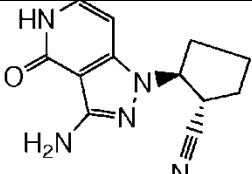
(1S,2S)-2-(3-Amino-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo



Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (213 mg, 10 % en peso) a una solución de (1S,2S)-2-(3-amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (1-5; 695 mg, 2,00 mmol) en EtOAc (10,0 ml) a temperatura ambiente. El matraz se cerró herméticamente y se desgasificó mediante evacuación y recarga con hidrógeno (3 x) y se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con MeOH al 25 %/CH₂Cl₂, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró con CH₂Cl₂ y el sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₃H₁₆N₅O [M+H]⁺: 258, encontrado 258.

La Tabla 1 desvela un Intermedio que se preparó de una manera análoga a la del Intermedio 10, usando el Intermedio 7 como material de partida.

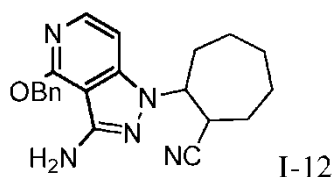
Tabla 1

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
1-11		(1S,2S)-2-(3-amino-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo	Calc. 244, encontrado 244

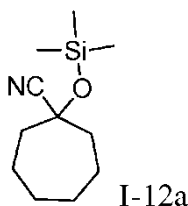
5

Intermedio 12

2-(3-Amino-4-(benciloxi)-1H-pirazo[4,3-c]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo



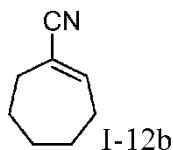
10

Etapa 1: 1-((Trimetilsilil)oxi)cicloheptanocarbonitrilo

15

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se puso cicloheptanona (20,0 g, 178 mmol) en diclorometano (250 ml). Se añadieron diyodocinc (0,57 g, 1,8 mmol) y trimetilsilano-carbonitrilo (21,21 g, 213,8 mmol) respectivamente a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se diluyó con diclorometano (200 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto.

20

Etapa 2: Ciclohept-1-enocarbonitrilo

25

En un matraz de fondo redondo de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se pusieron 1-[(trimetilsilil)oxi]cicloheptano-1-carbonitrilo (35,0 g, 166 mmol), tricloruro de fosforilo (127 g, 828 mmol) y piridina (200 ml). La solución resultante se agitó durante 16 h a 100 °C. La reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo (500 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para proporcionar el compuesto del título. CGEM (EN) calc. para C₈H₁₁N [M]⁺: 121, encontrado 121.

30

Etapa 3: 2-(3-Amino-4-(benciloxi)-1H-pirazo[4,3-c]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo

35

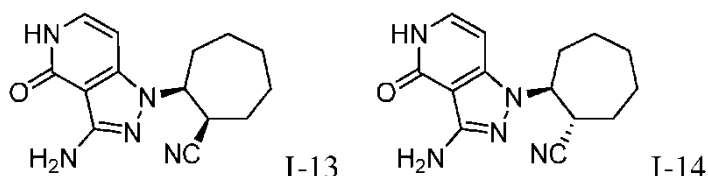
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se pusieron 4-(benciloxi)-1H-pirazo[4,3-c]piridin-3-amina (I-1; 2,0 g, 8,3 mmol), ciclohept-1-eno-1-carbonitrilo (2,02 g, 16,7 mmol), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (2,65 g, 16,7 mmol) y acetonitrilo (15 ml). La solución resultante se agitó durante 16 h a 80 °C. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó

40

sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para $C_{21}H_{24}N_5O$ $[M+H]^+$ 362, encontrado 362. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88-7,83 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 3H), 6,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,50 (s a, 2H), 3,54-3,26 (m, 1H), 2,61-2,51 (m, 0,3H), 2,28-2,11 (m, 1,7H), 2,06-1,61 (m, 9H).

Intermedios 13 y 14

(*cis*)-2-(3-Amino-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo (racémico) y
(*trans*)-2-(3-Amino-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo (racémico)

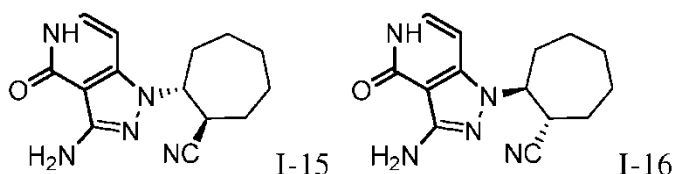


La desprotección se produjo por un procedimiento similar como se ha descrito anteriormente para el Intermedio 10. Los diastereómeros se separaron por HPLC de fase inversa accionada por masas (XBridge Fenilo; ACN al 35-60 %/agua que contenía 0,05 % de TFA) para proporcionar los compuestos del título. Pico A (1-13): (*cis*)-2-(3-Amino-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo (racémico). Tr = 11,2 min. EMBR (IEN) calc. para $C_{14}H_{18}N_5O$ $[M+H]^+$: 272, encontrado 272.

Pico B (1-14): (*trans*)-2-(3-Amino-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo (racémico). Tr = 12,5 min. EMBR (IEN) calc. para $C_{14}H_{18}N_5O$ $[M+H]^+$: 272, encontrado 272.

Intermedios 15 y 16

(1*S*,2*S* o 1*R*,2*R*)-2-(3-Amino-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo y
(1*R*,2*R* o 1*S*,2*S*)-2-(3-Amino-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo



Los compuestos del título se separaron por HPLC prep. quiral de la mezcla racémica (*trans*)-2-(3-Amino-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo (1-14) siguiendo el siguiente procedimiento:

Columna utilizada: ChiralPak IA, 2 x 25 cm, 5 μ M

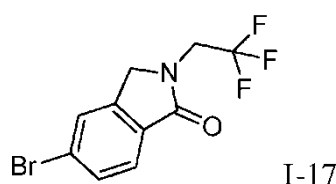
Fase móvil: 40 % de EtOH en Hexanos

Pico A (I-15): (1*S*,2*S* o 1*R*,2*R*)-2-(3-Amino-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo. Tr = 8,0 min. EMBR (IEN) calc. para $C_{14}H_{18}N_5O$ $[M+H]^+$: 272, encontrado 272. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,75 (s a, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,71-4,66 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 3H), 1,76-1,73 (m, 3H), 1,61-1,58 (m, 4H).

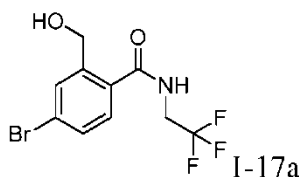
Pico B (I-16): (1*R*,2*R* o 1*S*,2*S*)-2-(3-Amino-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo. Tr = 11,0 min. EMBR (IEN) calc. para $C_{14}H_{18}N_5O$ $[M+H]^+$: 272, encontrado 272. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,75 (s a, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,71-4,66 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 1H), 2,08-1,85 (m, 3H), 1,76-1,73 (m, 3H), 1,61-1,58 (m, 4H).

Intermedio 17

5-Bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)isoindolin-1-ona



Etapas 1: 4-Bromo-2-(hidroximetil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida



5 A una suspensión agitada de cloruro de aluminio (8,14 g, 61,0 mmol) en CH_2Cl_2 a 0 °C en una atmósfera de argón se añadió 2,2,2-trifluoroetanamina (6,08 ml, 77 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se añadió 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (10,0 g, 46,9 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se interrumpió cuidadosamente con agua enfriada con hielo (150 ml) y se agitó hasta que se fundió el hielo. La mezcla resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (150 ml) y se filtró a través de una capa de sílice, eluyendo con más CH_2Cl_2 . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 4-bromo-2-(hidroximetil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida. EMBR (IEN) calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 312, 314 (1:1), encontrado 312, 314(1:1).

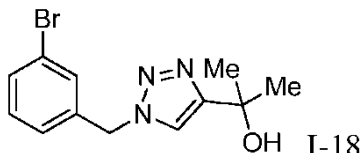
Etapa 2: 5-Bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)isoindolin-1-ona

15 A una solución agitada (enfriada a 5 °C) de 4-bromo-2-(hidroximetil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (6,79 g, 21,8 mmol) en THF anhidro (100 ml) y *N*-metil-2-pirrolidinona (40,0 ml) en una atmósfera de argón se añadió lentamente una solución de cloruro de isopropilmagnesio (50 ml, 100 mmol) para mantener la temperatura por debajo de 10 °C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura por debajo de 10 °C durante 1 h, y después a temperatura ambiente durante una hora más. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se añadió gota a gota cloruro de bis(dimetilamino)fosforilo (4,19 ml, 28,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 24 h, después se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc: 2/1) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrF}_3\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 294, encontrado 294. RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,93 (d, $J = 1,1$ Hz 1H), 7,72 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,67-7,68 (s, 1H), 5,8 (s, 2H), 4,35 (c, 2H).

Intermedio 18

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

30



35 A una solución de 1-bromo-3-(bromometil)benceno (5,0 g, 20 mmol) en DMSO (40 ml) se añadió azida sódica (1,3 g, 20 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas antes de diluirse con agua y se extrajo con éter dietílico (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se disolvió en *t*-BuOH (65 ml) y agua (39 ml) y a esta mezcla se añadió 2-metilbut-3-in-2-ol (2,3 g, 27 mmol). Después, se añadió una solución de pentahidrato de sulfato de cobre (II) (0,26 g, 1,0 mmol) en agua (10 ml), seguido de una solución de ascorbato sódico (0,83 g, 4,2 mmol) en agua (8 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EMBR (IEN) calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 296, 298 (1:1), encontrado: 296, 298 (1:1).

45 La Tabla 2 desvela un Intermedio que se preparó de una manera análoga a la del Intermedio 18, usando 1-bromo-4-(bromometil)benceno como material de partida.

Tabla 2.

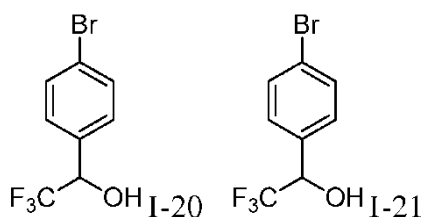
Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN
------------	------------	----------------------	-----

1-19		2-(1-(4-bromobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-2-ol	(CDCl ₃ , 400 MHz): δ 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 2,51 (s a, 1H), 1,61 (s, 6H)
------	--	--	---

Intermedios 20 y 21

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

5



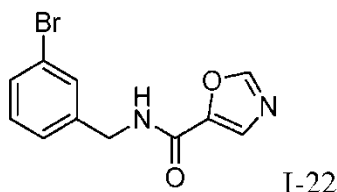
Se agitó 4'-bromo-2,2,2-trifluoroacetofenona (3,00 ml, 19,8 mmol) en MeOH (66 ml) a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (0,748 g, 19,8 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas, después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5 % /hexanos) para proporcionar una mezcla racémica de los compuestos del título. El residuo racémico se resolvió por purificación de SFC quiral usando el siguiente método:

- 15 Columna utilizada: Chiral Technology OJ-H 2,1 x 25 cm, 5 μM
Fase móvil: 5 % de alcohol isopropílico/CO₂
Pico A, 1-19: (S o R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,03- 4,98 (m, 1H), 2,79 (s a, 1H).
Pico B, 1-20: (S o R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H),
20 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,03- 4,98 (m, 1H), 2,79 (s a, 1H).

Intermedio 22

N-(3-Bromobencil)oxazol-5-carboxamida

25



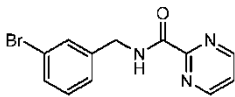
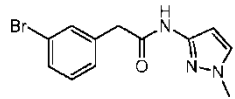
A una solución de (3-bromofenil)metanamina (820 mg, 4,4 mmol) y ácido oxazol- 5-carboxílico (500 mg, 4,4 mmol) en DCM (50 ml), se añadió HOBt (1,2 g, 8,8 mmol), TEA (2,2 g, 22 mmol) y EDCI (1,7 g, 8,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante una noche, después se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 de éter de pet./EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,37 (dt, J = 7,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,57 (a, 1H), 4,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

35

La Tabla 3 desvela Intermedios que se prepararon de una manera análoga a la del Intermedio 22.

Tabla 3.

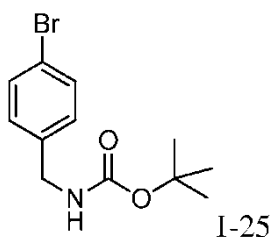
Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ¹ H
------------	------------	----------------------	--------------------

1-23		<i>N</i> -(3-bromobenzil)pirimidin-2-carboxamida	(400 MHz, CDCl ₃): δ 8,86 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 8,33 (a, 1H), 7,49 (t, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,38 (dt, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,67 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H).
1-24		2-(3-bromofenil)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetamida	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7,67 (a, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45- 7,41 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 3H), 6,64 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,66 (s, 2H).

Intermedio 25

4-Bromobencilcarbamato de *terc*-butilo

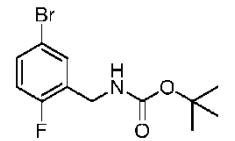
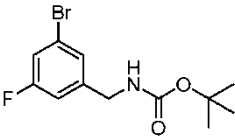
5



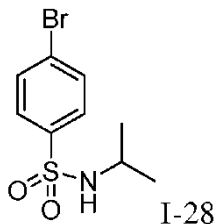
10 A una solución de (4-bromofenil)metanamina (1,0 g, 5,4 mmol) en etanol (20 ml) se añadió Boc₂O (2,0 g, 6,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc: 4/1) para proporcionar 4-bromobencilcarbamato de *terc*-butilo. EMBR (IEN) calc. para C₁₂H₁₇BrNO₂ [M+H]⁺: 286, encontrado 286. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,85 (s a, 1H), 4,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

15 La Tabla 4 desvela Intermedios que se prepararon de una manera análoga a la del Intermedio 25.

Tabla 4.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ¹ H
1-26		5-bromo-2-fluorobencilcarbamato de <i>terc</i> -butilo	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7,44- 7,42 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,9 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,95 (a, 1H), 4,31 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H)
1-27		3-bromo-5-fluorobencilcarbamato de <i>terc</i> -butilo	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7,20 (s, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 4,98 (a, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H)

Intermedio 28

4-Bromo-*N*-isopropilbencenosulfonamida

5

A una solución de propan-2-amina (160 mg, 2,6 mmol) y DIPEA (780 mg, 6,0 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) se añadió una solución de cloruro de 4-bromobenceno-1-sulfonilo (510 mg, 2,0 mmol) en CH₂Cl₂ (14 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante una noche, después se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Las

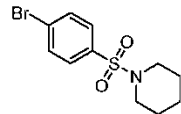
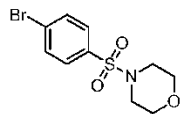
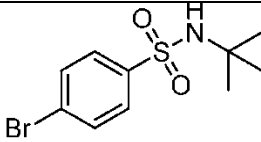
10

capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (éter de petróleo/EtOAc: 20/1) para dar 4-bromo-4- isopropilbencenosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75- 7,72 (m, 2H), 7,65- 7,62 (m, 2H), 4,43 (d, *J* = 7,52 Hz, 1 H), 3,49 - 3,44 (m, 1 H), 1,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H).

15

Tabla 5.

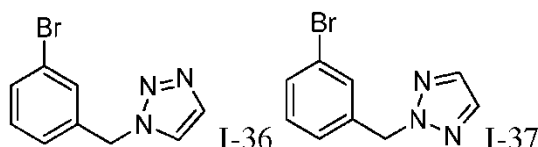
Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ¹ H
1-29		<i>N</i> -bencil-4- bromobencenosulfo- namida	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7,78 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 7,46-7,44 (m, 3H), 7,27-7,17 (m, 2H), 4,78-4,75 (m, 1H), 4,14 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H)
1-30		4-bromo- <i>N</i> - (ciclopropilmetil)- bencenosulfonamida	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7,65 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 7,63(d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 4,48-4,45 (m, 1H), 2,77-2,73 (m, 2H), 0,81-0,76 (m, 1H) 0,47-0,38 (m, 2H), 0,27- 0,25 (m, 2H).
1-31		4-bromo- <i>N</i> -(2- metoxietil)bencenosulfonamida	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7,72 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 4,48-4,45 (m, 1H), 3,49-3,84 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,13-3,09 (m, 2H).
1-32		4-bromo- <i>N</i> -ciclohexilbenceno- sulfonamida	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7,75-7,73 (m, 2H), 7,64-7,61 (m, 2H), 4,70 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 3,17-3,09 (m, 1H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,24-1,14 (m, 2H).

1-33		1-((4-bromofenil)sulfonyl)piperidina	(400 MHz CDCl ₃): δ 7,66-7,63 (m, 2H), 7,61- 7,58 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 4H), 1,66-1,57 (m, 4H), 1,44-1,40 (m, 2H).
1-34		4-((4-bromofenil)sulfonyl)morfolina	(400 MHz CDCl ₃): δ 7,70-7,67 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 2H), 3,74-3,72 (m, 4H), 2,30-2,97 (m, 4H).
1-35		4-bromo -N-(<i>terc</i> -butil)benzenosulfonamida	(600 MHz, CDCl ₃): δ 7,75 (d, 2H, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,62 (d, 2H, <i>J</i> = 8,5 Hz), 4,53 (s, 1H), 1,24 (s, 9H).

Intermedios 36 y 37

1-(3-Bromobencil)-1*H*-1,2,3-triazol y 2-(3-bromobencil)-2*H*-1,2,3-triazol

5

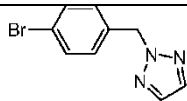
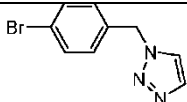
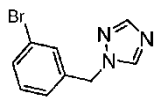


A una solución agitada de 1-bromo-3-(bromometil)benceno (5,0 g, 20,0 mmol) en acetona (200 ml) en una atmósfera de N₂ se añadió 1*H*-1,2,3-triazol (2,1 g, 30,0 mmol), seguido de K₂CO₃ (4,1 g, 30,0 mmol) y KI (0,16 g, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h, después se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con KOH ac. (10 %, 50 ml) seguido de salmuera (200 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc: 50:1) para proporcionar 1-(3-bromobencil)-1*H*-1,2,3-triazol RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,70 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 5,51 (s, 2H) y 2-(3-bromobencil)-2*H*-1,2,3-triazol. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,63 (s, 2H), 7,43 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,20 (t, *J* = 3,4 Hz, 2H), 5,56 (s, 2H).

La Tabla 6 desvela Intermedios que se prepararon de una manera análoga a la de los Intermedios 36 y 37.

20

Tabla 6.

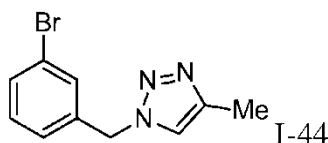
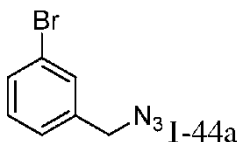
Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ¹ H
1-38		2-(4-bromobencil)-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7,62 (s, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 5,55 (s, 2H).
1-39		1-(4-bromobencil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7,66 (s, 1H), 7,41-7,45 (m, 3H), 7,07 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 5,46 (s, 2H)
1-40		1-(3-bromobencil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,08 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,37 (t, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H)

1-41		1-(3-bromobenzil)-1H-pirazol	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7,56 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,30 (t, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H)
1-42		4-(3-bromobenzil)-4H-1,2,4-triazol	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,12 (s, 2H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,28 (t, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,10 (s, 2H)
1-43		1-(3-bromobenzil)-1H-imidazol	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7,52 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (t, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,87 (t, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H)

Intermedio 44

1-(3-Bromobencil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol

5

Etapa 1: 1-(Azidometil)-3-bromobenceno

10

A una solución de 1-bromo-3-(bromometil)benceno (2,0 g, 8,0 mmol) en DMSO (50 ml) se añadió NaN₃ (0,65 g, 10 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a ta. La reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), después se

15

secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-(azidometil)-3-bromobenceno, que se llevó hacia adelante sin purificación adicional.

Etapa 2: 1-(3-Bromobencil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol

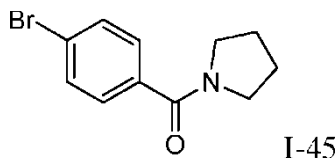
20

Una mezcla de 1-(azidometil)-3-bromobenceno (3,2 g, 15 mmol), trimetil(prop-1-in-1-il)silano (1,6 ml, 14 mmol) y Et₃N (2,2 ml, 4,5 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, después se añadió NH₄Cl ac. sat. (25 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (50 ml x 3), después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,63 (s, 2H), 7,43 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,20 (t, *J* = 3,4 Hz, 2H), 5,56 (s, 2H).

25

Intermedio 45

(4-Bromofenil) (pirrolidin -1-il)metanona

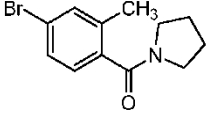


30

A una suspensión de ácido 4-bromobenzoico (150 mg, 0,75 mmol) en DCM (7,5 ml) se añadieron pirrolidina (53 mg, 0,75 mmol), HOBT (110 mg, 0,78 mmol) y Et₃N (190 mg, 1,9 mmol) sucesivamente a temperatura ambiente, después a la mezcla se le añadió en porciones EDCI (150 mg, 0,78 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche, después se vertió en agua y se lavó con HCl ac. diluido (5 ml), NaHCO₃ ac. sat. (15 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, después se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/ EtOAc: 3:1) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₁H₁₃BrNO [M+H]⁺: 254, encontrado: 254. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,92-1,77 (m, 4H).

10 La Tabla 7 desvela un Intermedio que se preparó de una manera análoga a la del Intermedio 45.

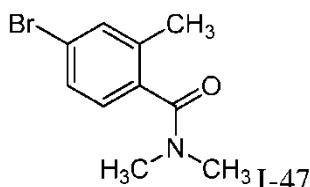
Tabla 7.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
1-46		(4-bromo-2-metilfenil)(pirrolidin-1-il)-metanona	Calc. 268, encontrado 268

Intermedio 47

15

4-Bromo-*N,N*,2-trimetilbenzamida



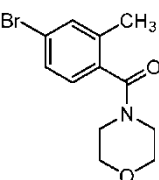
20 Una solución de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (2,15 g, 10,0 mmol) y cloruro de tionilo (3,6 g, 30 mmol) se calentó a 80 °C durante 3 h. El exceso de cloruro de tionilo se retiró al vacío y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (50 ml) y se enfrió a 0 °C (baño de hielo/agua). Se burbujeó dimetilamina (gas) en la solución de reacción durante 5 min. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 10 min, después se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con hidróxido sódico acuoso (1,0 N, 20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-bromo-2-metil-*N,N*-dimetilbenzamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,39 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 8,03, 1,51 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

25

La Tabla 8 desvela un Intermedio que se preparó de una manera análoga a la del Intermedio 47.

30

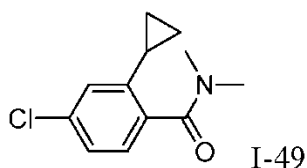
Tabla 8.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ¹ H
1-48		(4-bromo-2-metilfenil)(morfolino)- metanona	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,42-7,37 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,84-3,78 (m, 4H), 3,76-3,60 (m, 2H), 3,26-3,24 (m, 2H), 2,32 (s, 3H)

Intermedio 49

35

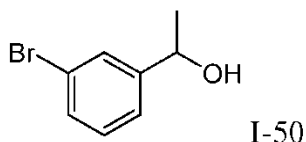
4-Cloro-2-ciclopropil-*N,N*-dimetilbenzamida



En un tubo Schlenk de 25 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadieron 2-bromo-4-cloro-*N,N*-dimetilbenzamida (0,26 g, 1,0 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,13 g, 1,5 mmol), tolueno (5 ml),
 5 agua (0,25 ml), triciclohexilfosfina (14 mg, 0,050 mmol), acetato de paladio (II) (22,4 mg, 0,10 mmol) y fosfato potásico (0,85 g, 4,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C en un baño de aceite, después se enfrió a 20 °C y se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía (acetato de etilo al 5 %-10 %/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,18-7,03 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,00-0,90 (m, 2H), 0,88-0,64 (m, 2H).

Intermedio 50

15 (±) 1-(3-Bromofenil)etanol



A una solución de 1-(3-bromofenil)etanol (1,0 g, 5,0 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió NaBH₄ (470 mg, 12,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc: 5/1) para proporcionar (+) 1-(3-bromofenil)etanol. EMBR (IEN) calc. para C₈H₁₀BrO [M+H]⁺: 201, encontrado 201. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,51- 7,50 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 2,35 (s, 1H), 1,45 (d, J = 6,48 Hz, 3H).

25

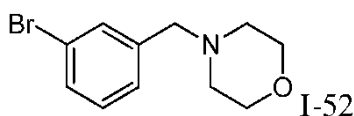
La Tabla 9 desvela un Intermedio que se preparó de una manera análoga a la del Intermedio 50.

Tabla 9.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ¹ H
1-51		1-(4-Bromo-2-metilfenil)- 2,2,2-trifluoroetanol	(600 MHz, CDCl ₃) δ 7,48 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,37 (s a, 1H), 5,27 (m, 1H), 2,61 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 2,36 (s, 3H).

30 Intermedio 52

4-(3-Bromobencil)morfolina



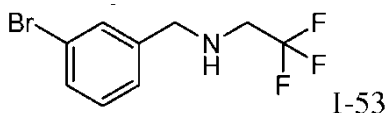
35

A una suspensión de 1-bromo-3-bromometil-benceno (530 mg, 2,10 mmol) en THF (10 ml) se añadió morfolina (200 mg, 1,80 mmol) y Et₃N (350 mg, 3,5 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Después, se añadió agua (35 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se

concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc: 5/1) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para $C_{11}H_{15}BrNO$ $[M+H]^+$: 255, encontrado 255. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,51 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,41 (m, 4H).

Intermedio 53

N-(3-Bromobencil)-2,2,2-trifluoroetanamina



Una suspensión de 1,3-dibromo-benceno (500 mg, 2,00 mmol) en 2,2,2-trifluoroetilamina (790 mg, 8,00 mmol) se agitó a 40-50 °C durante 10 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para $C_{11}H_{15}BrNO$ $[M+H]^+$: 268, encontrado 268.

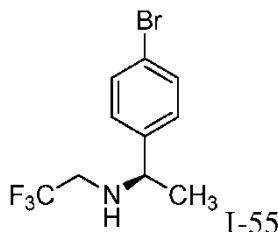
La Tabla 10 desvela un Intermedio que se preparó de una manera análoga a la del Intermedio 53.

Tabla 10.

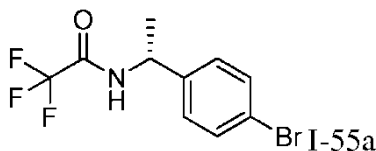
Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN
1-54		<i>N</i> -(4-bromobencil)-2,2,2-trifluoroetanamina	($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,13 (c, $J = 9,6$ Hz, 2H)

Intermedio 55

(*R*)-*N*-(1-(4-Bromofenil)etil)-2,2,2-trifluoroetanamina



Etapla 1: (*R*)-*N*-(1-(4-Bromofenil)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida



A una solución de (*R*)-1-(4-bromofenil)etanamina (3,00 g, 15,0 mmol) en CH_2Cl_2 (70 ml) se añadió TFAA (3,78 g, 18,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a 20 °C, después se inactivó mediante la adición de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (*R*)-*N*-(1-(4-bromofenil)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,40 (s, a, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Etapla 2: (*R*)-*N*-(1-(4-Bromofenil)etil)-2,2,2-trifluoroetanamina

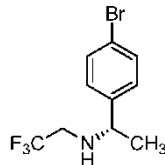
A una solución agitada de (*R*)-*N*-(1-(4-bromofenil)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida (1,00 g, 3,38 mmol) en THF (20 ml) se añadió complejo de borano sulfuro de dimetilo (2,0 M en THF, 8,4 ml, 17 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a 75 °C. La mezcla se vertió cuidadosamente en una mezcla de hielo/agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para

proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,44 (s, a, 1H), 5,16-5,09 (m, 1H), 1,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

La Tabla 11 desvela un Intermedio que se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 55.

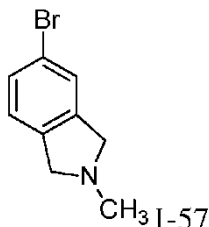
5

Tabla 11.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ^1H
1-56		(S)-N-(1-(4-bromofenil)etil)-2,2,2-trifluoroetanamina	(400 MHz, CDCl_3): δ 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,44 (s, a, 1H), 5,16-5,09 (m, 1H), 1,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Intermedio 57

10 5-Bromo-2-metilisoindolina

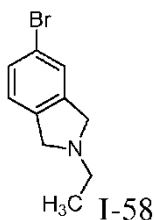


En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol (1,00 g, 5,05 mmol), formaldehído (0,23 g, 40 % en agua, 7,60 mmol), borohidruro sódico (0,29g, 7,60 mmol) y metanol (50 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a 15 °C, después se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para: $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 212, 214 (1:1), encontrado 212, 214(1:1).

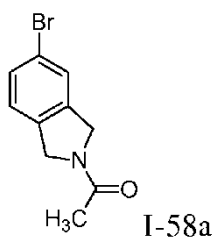
20

Intermedio 58

5-Bromo-2-etilisoindolina



25

Etapla 1: 1-(5-Bromoisindolin-2-il)etanona

30

En un matraz de tres bocas y 50 ml se pusieron clorhidrato de 5-bromoisindolina (0,234 g, 1,00 mmol), ácido acético (4 ml) y anhídrido acético (0,31 g, 3,0 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h, después se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con agua (3 x 15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2-50 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD)

35

δ 7,54 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 4,72 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H).

Etapas 2: 5-Bromo-2-etilisoindolina

5 En un matraz de tres bocas y 50 ml, se pusieron 1-(5-bromoisoindolin-2-il)etanona (0,17g, 0,71 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) y complejo de borano dimetilsulfito (0,35 ml, 1,0 M en tetrahidrofurano, 3,5 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 2 h, después se enfrió a 20 °C y se añadió cuidadosamente gota a gota agua (3 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml) respectivamente, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44- 7,38 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,12 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

15 La Tabla 12 desvela Intermedios que se prepararon de manera análoga a la descrita para el Intermedio 58.

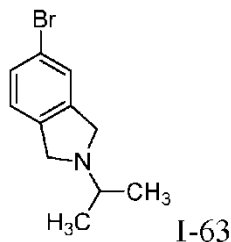
Tabla 12.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ^1H
1-59		5-Bromo-2-isobutylisoindolina	(400 MHz, CDCl_3): δ 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,50 (c, J = 9,3 Hz, 2H), 4,14 (c, J = 10,2 Hz, 2H), 2,87 (c, J = 5,4 Hz, 2H), 2,40-2,35 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
1-60		5-Bromo-2-(ciclopropilmetil)isoindolina	(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,40-4,20 (m, 4H), 2,87 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,19-1,10 (m, 1H), 0,53-0,47 (m, 2H), 0,26-0,20 (m, 2H).
1-61		5-Bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)isoindolina	(400 Hz, CDCl_3) δ 7,49- 7,45 (m, 2H), 7,10 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,13-4,25 (m, 4H), 3,36 (c, J = 5,6 Hz, 2H).
1-62		5-Bromo-2-(ciclopentilmetil)isoindolina	(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,69 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,57 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 4H), 1,28- 1,09 (m, 2H).

Intermedio 63

20

5-Bromo-2-isopropilisoindolina

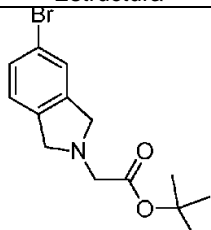


25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso una solución de clorhidrato de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol (2,00 g, 8,53 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml). Se añadió cuidadosamente hidruro sódico (0,85g, 60 % en aceite mineral, 21 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 45 min a 20 °C. Se añadió gota a gota

2-yodopropano (2,17 g, 12,8 mmol) a la misma temperatura, después la solución resultante se agitó durante 16 h a 50 °C en un baño de aceite. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se interrumpió cuidadosamente mediante la adición de agua (80 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) respectivamente, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para: $C_{11}H_{15}BrN$ $[M+H]^+$: 240, encontrado: 240; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-7,32 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 4H), 2,79-2,71 (m, 1H), 1,19 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).

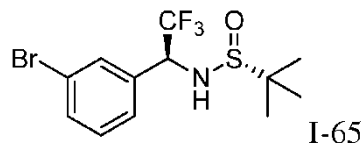
La Tabla 13 desvela un Intermedio preparado usando procedimientos similares a los descritos para el Intermedio 63, usando el agente de alquilación adecuado. En casos seleccionados, el procedimiento general se modificó para utilizar como alternativa 1,0-2,5 equivalentes de base de TEA o NaH y DCM o DMF como disolvente.

Tabla 13.

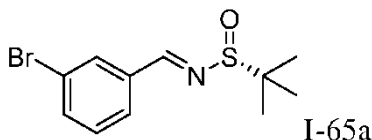
Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR $[M+H]^+$
1-64		2-(5-Bromoisoinidolin-2-il)acetato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 312, 314(1:1), encontrado 312, 314(1:1)

Intermedio 65

(*R*)-*N*-((*S*)-1-(3-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



Etapla 1: (*R,E*)-*N*-(3-Bromobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida



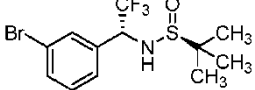
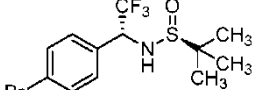
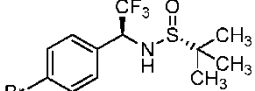
A una suspensión de 3-bromobenzaldehído (2,00 g, 10,8 mmol) y (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,90 g, 21,6 mmol) en THF (50 ml) se añadió etóxido de titanio (3,10 g, 10,8 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua (30 ml). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre $NaSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 40:1 a 10:1) para dar (*R,E*)-4-(3-bromobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida. EMBR (IEN) calc. para $C_{11}H_{15}BrNOS$ $[M+H]^+$: 288, encontrado: 288. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,25 (s, 9H).

Etapla 2: (*R*)-*N*-((*S*)-1-(3-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una suspensión de (*R,E*)-4-(3-bromobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (150 mg, 0,520 mmol) y TBAF (210 mg, 1 mmol) en THF (15 ml) se añadió gota a gota $TMSCF_3$ (0,84 ml, 1,7 mmol) a -55 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH_4Cl ac. y se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por TLC prep. (gel de sílice, eluida con éter de petróleo:EtOAc = 10:1) para dar (*R*)-*N*-((*S*)-1-(3-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida. EMBR (IEN) calc. para $C_{12}H_{16}BrF_3NOS$ $[M+H]^+$: 358, encontrado 358.

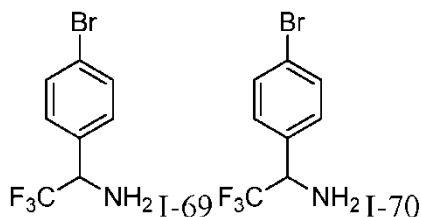
La Tabla 14 desvela Intermedios que se prepararon de una manera análoga a la descrita para el Intermedio 65. En casos seleccionados, se usó (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida para proporcionar el diastereómero alternativo.

Tabla 14.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
1-66		(S)-N-((R)-1-(3-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfonamida	Calc. 358, encontrado 358
1-67		(S)-N-((R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfonamida	Calc. 358, encontrado 358
1-68		(R)-N-(S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfonamida	Calc. 358, encontrado 358

Intermedios 69 y 70

5 (R o S)-1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanamina y (R o S)-1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanamina



- 10 A una solución de 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (1,00 g, 3,95 mmol) en tolueno (14 ml) a ta se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (4,35 ml, 4,35 mmol). La reacción se agitó a ta durante 15 min, después se añadió BH₃THF (7,90 ml, 7,90 mmol) y se agitó durante 20 min más. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió cuidadosamente con hidróxido sódico acuoso (2,0 M; 5,93 ml, 11,9 mmol) durante aproximadamente 5 min. La mezcla resultante se agitó a ta durante 90 min y después las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaOH (1 N), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar
- 15 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanamina racémica. Los enantiómeros individuales se separaron por SFC quiral preparativa usando las siguientes condiciones para proporcionar los dos enantiómeros:

Columna utilizada: Chiralpak AZ-H, 21 x 250 mm

Longitud de onda de UV: 220 nm

20 Caudal: 70 ml/min

Modificador: MeOH (7 %)

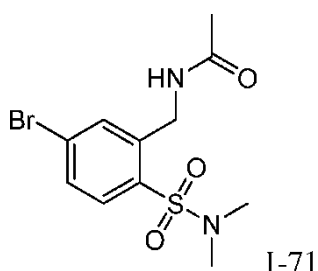
Pico A (I-69): (R o S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanamina; EMBR (IEN) calc. para C₈H₈BrF₃N [M+H]⁺: 254, 256 (1:1), encontrado: 254, 256 (1:1).

25 Pico B (I-70): (S o R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanamina; EMBR (IEN) calc. para C₈H₈BrF₃N[M+H]⁺: 254, 256 (1:1); encontrado: 254, 256 (1:1).

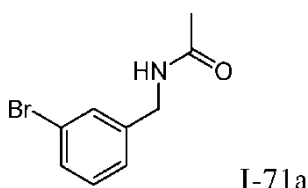
Intermedio 71

N-(5-Bromo-2-(N,N-dimetilsulfamoil)bencil)acetamida

30



Etapa 1 : N-(3-Bromobencil)acetamida

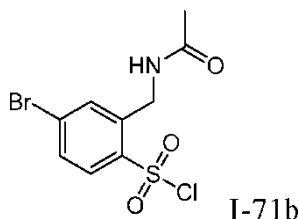


5

Una mezcla de (3-bromofenil)metanamina (5,4 g, 29 mmol), AcCl (2,7 g, 29 mmol) y Et₃N (5,9 g, 58 mmol) en DCM (100 ml) se agitó a ta durante 3 h, después se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se recrystalizó en hexanos/EtOAc (10/1, 55 ml) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,40-7,36 (m, 2H), 7,20- 7,15 (m, 2H), 6,01 (s a, 1H), 4,37 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H).

10

Etapa 2: Cloruro de 2-(acetamidometil)-4-bromobenceno-1-sulfonilo



15

Una mezcla de N-(3-bromobencil)acetamida (0,45 g, 2,0 mmol) en ClSO₃H (1,64 g, 14 mmol) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de agua (20 ml) y después se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo resultante se trituró con DCM/Hex (1/25, 100 ml) para proporcionar el compuesto del título después de filtración, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Etapa 3: N-(5-Bromo-2-(N,N-dimetilsulfamoil)bencil)acetamida

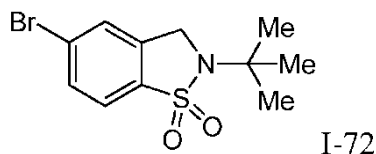
A una solución de cloruro de 2-(acetamidometil)-4-bromobenceno-1-sulfonilo (100 mg, 0,3 mmol) en DCM (1 ml) se añadió clorhidrato de dimetilamina (50 mg, 0,6 mmol) y piridina (0,13 g, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con DCM (20 ml). La solución de DCM se lavó con H₂O (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,81 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,43 (s a, 1H), 4,63 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,81 (s, 6H), 1,97 (s, 3H).

30

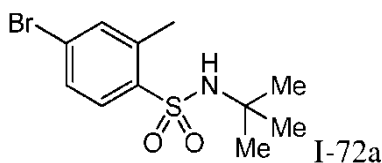
Intermedio 72

1,1-Dióxido de 5-bromo-2-(*tert*-butil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol

35

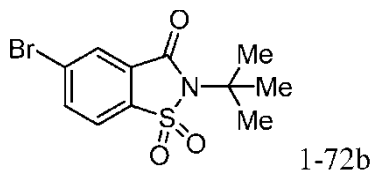


Etapa 1: 4-Bromo-N-(*tert*-butil)-2-metilbencenosulfonamida



A una solución de cloruro de 4-bromo-2-metilbenceno-1-sulfonilo (2,0 g, 7,4 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se añadió una solución de 2-metilpropan-2-amina (0,65 g, 8,9 mmol) y trietilamina (0,90 g, 8,9 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después a ta durante 16 horas. La mezcla se lavó con HCl (0,1 M, 15 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).

10 Etapa 2: 1,1-Dióxido de 5-bromo-2-(*terc*-butil)benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona



Una mezcla de H_5IO_6 (5,9 g, 26 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se agitó a TA durante 1 h, después se añadió CrO_3 (33 mg, 0,33 mmol), seguido de anhídrido acético (2,7 g, 26 mmol). La solución resultante se enfrió a 0 °C y a esta se añadió 4-bromo-*N*-(*terc*-butil)-2- metilbencenosulfonamida (1,0 g, 3,3 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 15 min, la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (100 ml). La solución de acetato de etilo se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (40 ml) y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y concentración al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,82- 8,14 (m, 3H), 1,66 (s, 9H).

Etapa 3: 1,1-Dióxido de 5-bromo-2-(*terc*-butil)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol

A una solución de 1,1-dióxido de 5-bromo-2-(*terc*-butil)benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona (0,20 g, 0,63 mmol) en THF (4 ml), se añadió $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (240 mg, 3,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriarse a ta, la reacción se interrumpió con HCl (2,0 M, 15 ml), después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83- 7,56 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

Como alternativa, la Etapa 3 anterior puede realizarse usando un complejo de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ como agente reductor (y calentando a ~75 °C) para efectuar la reducción de carbonilo (como se ha descrito para el Intermedio 72, Etapa 2).

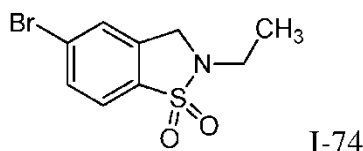
La Tabla 15 incluye Intermedios que se prepararon de una manera análoga a la desvelada para el Intermedio 72.

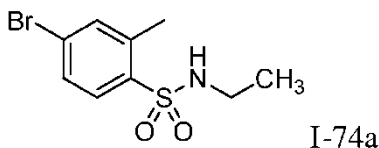
Tabla 15.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ^1H
1-73		1,1-dióxido de 5-bromo-2-metil-2,3-dihidrobenczo [d]isotiazol	(CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,63-7,60 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,89 (s, 3H).

Intermedio 74

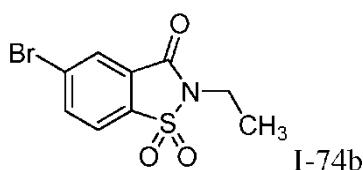
1,1-Dióxido de 5-bromo-2-etil-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol



Etapa 1: 4-Bromo-*N*-etil-2-metilbencenosulfonamida

- 5 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml se pusieron una solución de cloruro de 4-bromo-2-metilbenceno-1-sulfonilo (3,0 g, 9,7 mmol) en diclorometano (30 ml), etanamina (700 mg, 15,5 mmol) y DIPEA (4,32 g, 29,1 mmol). La solución resultante se agitó durante 0,5 h a 25 °C. La mezcla se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,47-7,51 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,99-3,06 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,13 (t, *J* = 2,4 Hz, 3H).

Etapa 2: 1,1-Dióxido de 5-bromo-2-etilbenzo[d]isotiazol-3(2H)-ona



- 15 A una solución de 4-bromo-4-etil-2-metilbenceno-1-sulfonamida (1,00 g, 3,59 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadió diacetato de yodobenceno (3,50 g, 10,9 mmol) e I₂ (900 mg, 3,54 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 60 °C. La mezcla se lavó con agua (100 ml) y sulfato sódico acuoso (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,70-7,79 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 3,84 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Etapa 3: 1,1-Dióxido de 5-bromo-2-etil-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol

- 25 A una solución de 1,1-dióxido de 5-bromo-2-etilbenzo[d]isotiazol-3(2H)-ona (80 mg, 0,28 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió BH₃-S(Me)₂ (2,0 M en THF, 0,70 ml, 1,4 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a 70 °C y después se inactivó mediante la adición de agua enfriada con hielo (30 ml). Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 1,1-dióxido de 5-bromo-2-etil-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol en bruto. EMBR (IEN) calc. para C₉H₁₁BrNO₂S [M+H]⁺: 276, encontrado 276. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,77 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,21-3,41 (m, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

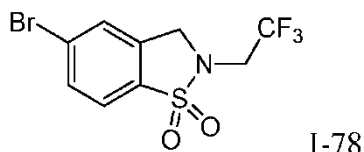
Los intermedios descritos en la Tabla 16 se prepararon de una manera análoga a la desvelada para el Intermedio 74.

35 Tabla 16.

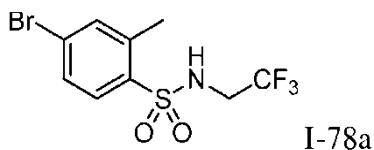
Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
1-75		1,1-dióxido de 5-bromo-2-isobutil-2,3-dihidrobenczo [d]isotiazol	Calc. 304, encontrado 304
1-76		1,1-dióxido de 5-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol	Calc. 302, encontrado 302
1-77		1,1-dióxido de 5-bromo-2-(ciclopentilmetil)-2,3-dihidrobenczo [d]isotiazol	Calc. 330, encontrado 330

Intermedio 78

1,1-Dióxido de 5-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol

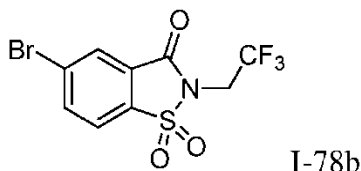


Etapa 1: 4-Bromo-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)bencenosulfonamida



La formación de 4-bromo-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)bencenosulfonamida se realizó de una manera análoga a la descrita en la Etapa 1 del proceso para preparar I-74a.

Etapa 2: 1,1-Dióxido de 5-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona



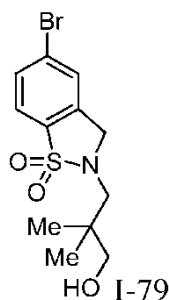
Una mezcla de ácido peryódico (1,12 g, 4,91 mmol), 4-bromo-2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)bencenosulfonamida (163 mg, 0,491 mmol), trióxido de cromo (9,8 mg, 0,098 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a reflujo a 83 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el acetonitrilo. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, seguido de Na₂S₂O₃ ac. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-15 %/Hexanos) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 8,24 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,30 (c, J = 8,4 Hz, 2H).

Etapa 3: 1,1-Dióxido de 5-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol

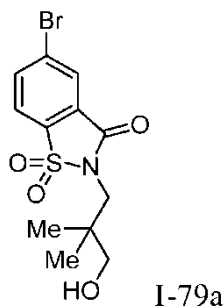
A una mezcla de 1,1-dióxido de 5-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona (515 mg, 1,50 mmol) en THF (10 ml) se añadió BH₃·THF (1,0 M, 15,0 ml, 15,0 mmol) y la reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 75 °C durante una noche. Después, la reacción se enfrió a ta y se interrumpió mediante la adición cuidadosa de la reacción a una mezcla de agua enfriada con hielo y DCM. La mezcla bifásica resultante se agitó durante 2 horas, después se extrajo con DCM (x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos: 5-30 %) para proporcionar el producto deseado impuro. El producto se purificó de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos: 0- 20 %), para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 7,69 (s a, 2H), 7,58 (s a, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,82 (c, J = 9,0 Hz, 2H).

Intermedio 79

1,1-Dióxido de 5-bromo-2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol



Etapla 1: 1,1-Dióxido de 5-bromo-2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona



A una solución agitada de 5-bromo-2,3-dihidro-1,2-benzotiazol-1,1,3-triona (0,10 g, 0,38 mmol,) en *N*-metil-2-pirrolidona (3 ml) se añadió 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-ol (0,19 g, 1,2 mmol), seguido de carbonato de cesio (0,37 g, 1,1 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h a 130 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con 1:1 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para $C_{12}H_{15}BrNO_4S$ $[M+H]^+$: 348, 350 (1:1), encontrado: 348, 350 (1:1).

Etapla 2: 5-Bromo-2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2,3-dihidro-1,2-benzotiazol-1,1-diona

A una solución agitada de 1,1-dióxido de 5-bromo-2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona (0,20 g, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió una solución de borano dimetilsulfuro (1,40 ml, 2,0 M en tetrahidrofurano, 2,8 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 75 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de agua/hielo (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con 1:1 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para $C_{12}H_{17}BrNO_3S$ $[M+H]^+$: 334, 336 (1:1), encontrado 334, 336 (1:1).

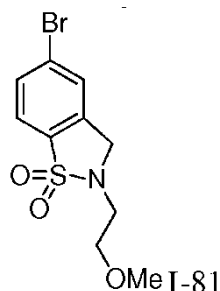
La Tabla 17 desvela un Intermedio que se preparó en usando procedimientos similares a como se ha descrito anteriormente para el Intermediate79.

Tabla 17.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR $[M+H]^+$
1-80		1,1-dióxido de 5-bromo-2-isopropil-2,3-dihidrobzeno[d]isotiazol	Calc. 290, encontrado 290

Intermedio 81

1,1-Dióxido de 5-bromo-2-(2-metoxietil)-2,3-dihidrobzeno[d]isotiazol



- 5 A una solución agitada de 5-bromo-2,3-dihidro-1,2-benzotiazol-1,1-diona (0,20 g, 0,81 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0,13 g, 0,96 mmol) y carbonato de cesio (0,39 g, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 50 °C, después se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1/1) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para $C_{10}H_{12}BrNO_3S$ $[M+H]^+$: 306, encontrado 306.
- 10 La Tabla 18 desvela Intermedios preparados usando procedimientos similares a los descritos para los Intermedios 1, partiendo de benzotiazol o bromoisoindolona adecuada y un agente de alquilación. En casos seleccionados, el procedimiento similar se modificó para utilizar alternativamente entre 1,0-1,5 equivalentes de base de $CsCO_3$ o NaH .

Tabla 18.

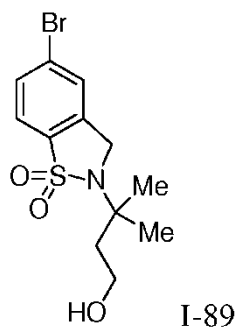
Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR $[M+H]^+$
1-82		1,1-dióxido de 5-bromo-2-(2-hidroxietil)-2,3-dihidrobenzo [d]isotiazol	Calc. 292, encontrado 292
1-83		1,1-Dióxido de (<i>R</i> o <i>S</i>) 5-bromo-3-metil- 2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol (Derivado de Pico A por SFC usando AD-H, MeOH al 85 % en CO_2 , Tr = 2,34 min)	Calc. 345, encontrado 345
1-84		1,1-Dióxido de (<i>R</i> o <i>S</i>) 5-bromo-3-metil- 2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol (Derivado de Pico B por SFC usando AD-H, MeOH al 85 % en CO_2 , Tr = 2,74 min)	Calc. 345, encontrado 345

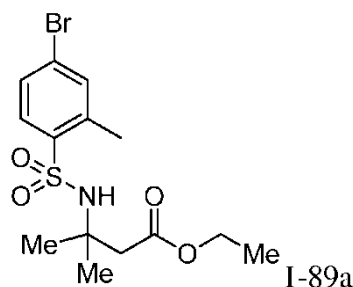
1-85		1,1-Dióxido de (<i>R</i> o <i>S</i>) 5-bromo-2,3- dimetil-2,3-dihidrobenczo[<i>d</i>]isotiazol (Derivado de Pico A por SFC usando AS-H, MeOH al 40 % en ACN, Tr = 1,77 min)	Calc. 277, encontrado 277
1-86		1,1-Dióxido de (<i>R</i> o <i>S</i>) 5-bromo-2,3- dimetil-2,3-dihidrobenczo[<i>d</i>]isotiazol (Derivado de Pico B por SFC usando AS-H, MeOH al 40 % en ACN, Tr = 2,16 min)	Calc. 277, encontrado 277
1-87		2-(5-Bromo-1,1-dioxidobenczo[<i>d</i>]isotiazol-2(3H)-il)acetato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 362, 364 (1:1), encontrado 362, 364(1:1)
1-88		5-Bromo-2-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona	Calc. 254, 256 (1:1), encontrado 254, 256(1:1)

Intermedio 89

1,1-Dióxido de 5-bromo-2-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[*d*]isotiazol

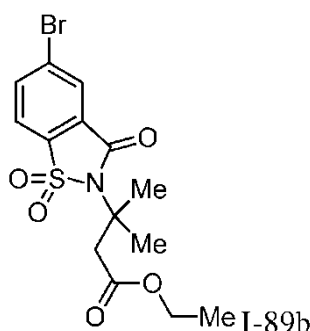
5

Etapa 1: 3-(4-Bromo-2-metilfenilsulfonamido)-3-metilbutanoato de etilo



A cloruro de 4-bromo-2-metilbenceno-1-sulfonilo (2,00 g, 7,42 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió clorhidrato de 3-amino-3-metilbutanoato de etilo (1,62 g, 8,92 mmol) y trietilamina (1,88 g, 18,6 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo: 1/1) para proporcionar el compuesto del título.

Etapas 2: 3-(5-Bromo-1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)-3-metilbutanoato de etilo



A 3-(4-bromo-2-metilfenilsulfonamido)-3-metilbutanoato de etilo (0,50 g, 1,3 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadió ácido peryódico (2,40 g, 10,5 mmol) y trióxido de cromo (26 mg, 0,26 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1/1) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,08 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,12 (s, 2H), 1,88 (s, 6H), 1,12 (t, J = 1,2 Hz, 3H).

Etapas 3: 1,1-Dióxido de 5-bromo-2-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol

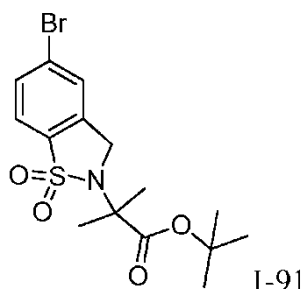
A 3-(5-bromo-1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)-3-metilbutanoato de etilo (0,20 g, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió complejo de borano-sulfuro de metilo (0,25 ml, 10 M en tetrahidrofurano, 2,50 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 50 °C y se inactivó cuidadosamente con hielo-agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo: 1/1) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₂H₁₇BrNO₃S [M+H]⁺: 334, 336 (1:1), encontrado: 334, 336 (1:1).

La Tabla 19 desvela un Intermedio preparado usando procedimientos similares a los descritos para el Intermedio 89.

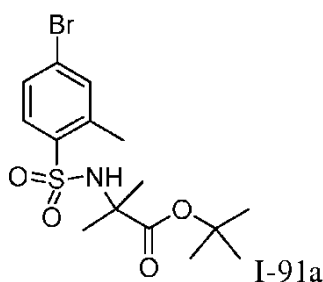
Tabla 19.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ¹ H
1-90		1,1-dióxido de 5-bromo-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,70-7,65 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 1,50 (s, 6H).

Intermedio 91

2-(5-Bromo-1,1-dioxidobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo

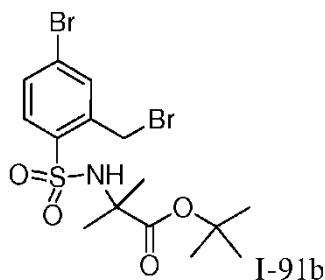
5

Etapa 1: 2-(4-bromo-2-metilfenilsulfonamido)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo

10

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se pusieron cloruro de 4-bromo-2-metilbenceno-1-sulfonilo (4,00 g, 14,8 mmol) en diclorometano (40 ml), clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanoato de *terc*-butilo (3,47 g, 17,8 mmol) y trietilamina (3,74 g, 37,0 mmol).

15 La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar 2-(4-bromo-2-metilfenilsulfonamido)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo. EMBR (IEN) calc. para $C_{15}H_{23}BrNO_4S$ $[M+H]^+$: 392, 394 (1:1), encontrado 392, 394 (1:1).

20 Etapa 2: 2-(4-Bromo-2-(bromometil)fenilsulfonamido)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo

25 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se pusieron 2-(4-bromo-2-metilfenilsulfonamido)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo (3,00 g, 7,68 mmol) en tetracloruro de carbono (100 ml), *N*-bromosuccinimida (2,04 g, 11,4 mmol) y se añadió peróxido de benzoilo (0,19 g, 0,76 mmol) a 80 °C. La solución resultante se agitó durante 24 h a 80 °C. La solución resultante se concentró al vacío y se añadió agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EMBR (IEN) calc. para $C_{15}H_{22}Br_2NO_4S$ $[M+H]^+$: 470, 472 (1:1), encontrado 470, 472 (1:1).

30

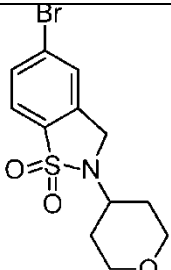
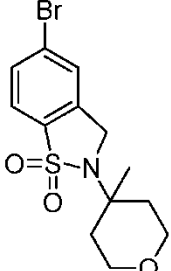
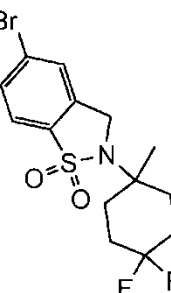
Etapa 3: 2-(5-Bromo-1,1-dioxidobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo

35 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se pusieron 2-(4-bromo-2-(bromometil)fenilsulfonamido)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo (3,10 g, 6,35 mmol) y bicarbonato sódico (1,07g, 12,7 mmol) en acetonitrilo/agua (5:1, 30 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 75 °C y después se concentró al vacío. Se añadió agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3)

para dar 2-(5-bromo-1,1-dioxidobenzo[d]isotiazol-2(3*H*)-il)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo. EMBR (IEN) calc. para $C_{15}H_{21}BrNO_4S$ $[M+H]^+$: 390, 392 (1:1), encontrado 390, 392 (1:1); RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 1,77 (s, 6H), 1,38 (s, 9H).

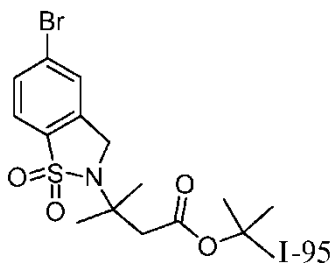
- 5 La Tabla 20 desvela Intermedios que se prepararon de una manera análoga a la del Intermedio 91 usando la amina adecuada.

Tabla 20.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR $[M+H]^+$ / RMN 1H
1-92		1,1-dióxido de 5-bromo-2-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol	Calc. 332, 334 (1:1), encontrado 332,334 (1:1)
1-93		1,1-dióxido de 5-bromo-2-(4-metiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol	Calc. 346, 348 (1:1), encontrado 346, 348 (1:1)
1-94		1,1-dióxido de 5-bromo-2-(4,4-difluoro-1-metilciclohexil)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol	(300 MHz, $CDCl_3$) 57,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,31-2,11 (m, 2H), 2,09-1,92 (m, 2H), 1,88- 1,78 (m, 2H), 1,51 (s, 3H).

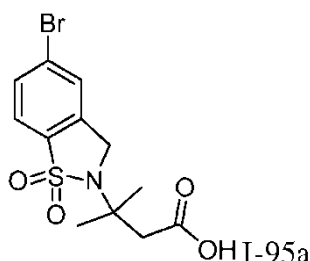
- 10 Intermedio 95

3-(5-Bromo-1,1-dioxidobenzo[d]isotiazol-2(3*H*)-il)-3-metilbutanoato de *terc*-butilo



- 15

Etapas 1: Ácido 3-(5-bromo-1,1-dioxidobenzo[d]isotiazol-2(3*H*)-il)-3-metilbutanoico



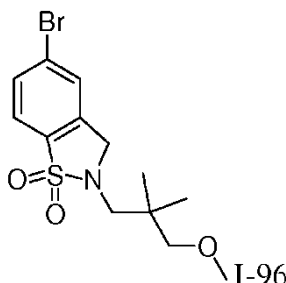
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se pusieron 1,1-dióxido de 5-bromo-2-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol (1-89; 0,35 g, 1,05 mmol) y diclorometano (2 ml). Se añadió reactivo de Jones (0,60 ml, 1,57 mmol) y la reacción se agitó durante 10 min a -5 °C. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1:3) para proporcionar ácido 3-(5-bromo-1,1-dioxidobenzo[d]isotiazol-2(3*H*)-il)-3-metilbutanoico. EMBR (IEN) calc. para C₁₂H₁₅BrNO₄S [M+H]⁺: 348, 350 (1:1), encontrado 348, 350 (1:1).

Etapas 2: 3-(5-bromo-1,1-dioxidobenzo[d]isotiazol-2(3*H*)-il)-3-metilbutanoato de *terc*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se pusieron ácido 3-(5-bromo-1,1-dioxidobenzo[d]isotiazol-2(3*H*)-il)-3-metilbutanoico (0,28 g, 0,80 mmol), 2,2,2-tricloroacetimidato de *terc*-butilo (8,79 g, 40,2 mmol) y diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó durante 72 h a temperatura ambiente y después se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1:5) para proporcionar 3-(5-bromo-1,1-dioxidobenzo[d]isotiazol-2(3*H*)-il)-3-metilbutanoato de *terc*-butilo. EMBR (IEN) calc. para C₁₆H₂₃BrNO₄S [M+H]⁺: 404, 406 (1:1), encontrado 404, 406 (1:1).

Intermedio 96

1,1-Dióxido de 5-bromo-2-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol

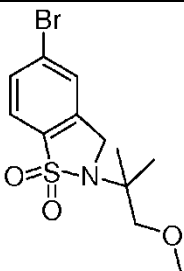
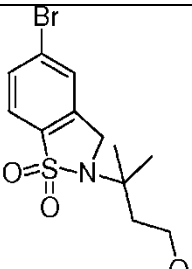


En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se combinó 5-bromo-2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2,3-dihidro-1,2-benzotiazol-1,1-diona (I-79; 0,14 g, 0,42 mmol) con DCM (40 ml) y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0,25 g, 1,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas, después se inactivó con agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₃H₁₉BrNO₃S [M+H]⁺: 348, 350 (1:1), encontrado 348, 350 (1:1).

La Tabla 21 desvela Intermedios preparados usando procedimientos similares a los descritos para el Intermedio 96.

Tabla 21.

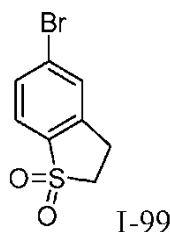
Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
------------	------------	----------------------	-------------------------

1-97		1,1-dióxido de 5-bromo-2-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-2,3-dihidrobenzo [d]isotiazol (a partir de I-90)	Calc. 334, 336 (1:1), encontrado 334, 336(1:1)
1-98		1,1-dióxido de 5-bromo-2-(4-metoxi-2-metilbutan-2-il)-2,3-dihidrobenzo [d]isotiazol (a partir de I-89)	Calc. 348, 350 (1:1), encontrado 348, 350(1:1)

Intermedio 99

1,1-Dióxido de 5-bromo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno

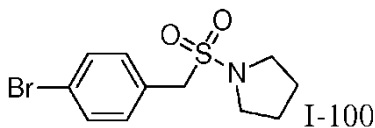
5



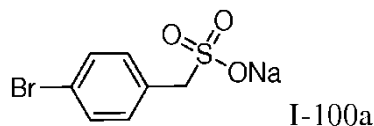
A una solución de 1,1-dióxido de 5-bromo-benzo[b]tiofeno (1,00 g, 4,08 mmol) en etanol (14 ml) a 0 °C, se añadió borohidruro sódico (193 mg, 5,10 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con HCl (1 N). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (25 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc: 5:1) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 3,55- 3,45 (m, 2H), 3,39 - 3,29 (m, 2H).

Intermedio 100

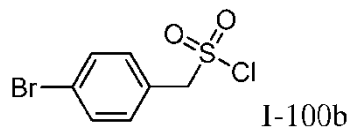
1-((4-Bromobencil)sulfonyl)pirrolidina



Etapa 1: (4-Bromofeil)metanosulfonato sódico



A una solución en ebullición de 1-bromo-4-(bromometil)benceno (200 g, 0,8 mol) en EtOH (500 ml) se añadió una solución de sulfito sódico (101 g, 0,80 mol) en H₂O (500 ml) durante 60 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h, después la mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con EtOH y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ: 7,50 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 4,05 (s, 2H).

Etapa 2: Cloruro de (4-bromofenil)metanosulfonilo

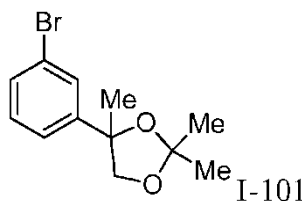
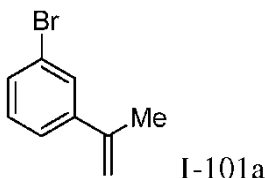
- 5 A una suspensión en agitación vigorosa de (4-bromofenil)metanosulfonato sódico (167 g, 0,611 mol) en DMF (650 ml) a -10 °C se añadió gota a gota dicloruro de tionilo (162 ml, 2,23 mol). La solución de reacción resultante se agitó a ta durante 2 h, después se vertió en hielo con agitación vigorosa. La mezcla se filtró y el sólido resultante se disolvió en EtOAc, después se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,66 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 4,87 (s, 2H).

Etapa 3: 1-((4-Bromobencil)sulfonyl)pirrolidina

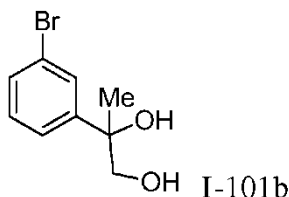
A una mezcla agitada de carbonato potásico (74,8 g, 0,542 mol) en DCM (70 ml) y H₂O (220 ml) a -10 °C se añadió en porciones pirrolidina (21,2 g, 0,298 mol) y la mezcla resultante se agitó durante 20 min. Después, se añadió gota a gota cloruro de (4-bromofenil)metanosulfonilo (73,0 g, 0,271 mol) en DCM (400 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a TA. La fase orgánica se separó, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó en EtOAc al 5 %/éter de petróleo para dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,52 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,20-3,30 (m, 4H), 1,80-1,92 (m, 4H).

Intermedio 101

(±) 4-(3-Bromofenil)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano

Etapa 1: 1-Bromo-3-(prop-1-en-2-il)benceno

- 30 A una suspensión de Ph₃PMeBr (21,4 g, 60,0 mmol) en THF (500 ml) se añadió *t*-BuOK (6,72 g, 60,0 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. A la mezcla se le añadió gota a gota 1-(4-bromofenil)etanova (10,0 g, 50,0 mmol) a 0 °C, después se agitó durante 24 h. Se añadió H₂O (300 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc: 20:1) para proporcionar 1-bromo-4-(prop-1-en-2-il)benceno.

Etapa 2: 2-(3-Bromofenil)propano-1,2-diol

A una solución de 1-bromo-3-(prop-1-en-2-il)benceno (10,0 g, 50,7 mmol) a 0 °C se añadió una mezcla de K₂OSO₄·2H₂O (930 mg, 2,50 mmol), K₃Fe(CN)₆ (83,0 g, 230 mmol) y K₂CO₃ (21,0 g, 150 mmol) en *t*-BuOH (300 ml) y H₂O (300 ml). La reacción se interrumpió mediante la adición de Na₂S₂O₃ acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para

proporcionar el racemato del compuesto del título.

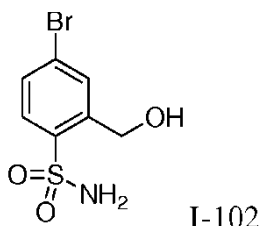
Etapas 3: 4-(3-Bromofenil)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano

- 5 Una suspensión de 2-(4-bromofenil)propano-1,2-diol (6,0 g, 26 mmol), 2,2-dimetoxipropano (6 ml) y TsOH (1,1 g, 6,5 mmol) en tolueno (100 ml) se agitó durante una noche a ta. La mezcla se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el racemato del compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,56 (s, 1H), 7,56-7,20 (m, 3H), 4,08-4,06 (m, 2H), 1,59-1,39 (m, 6H), 1,39 (d, J = 5,2 Hz, 3H).

10

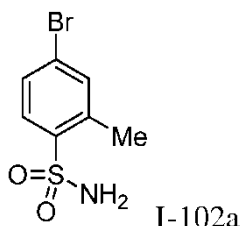
Intermedio 102

4-Bromo-2-(hidroximetil)bencenosulfonamida



15

Etapas 1: 4-Bromo-2-metilbencenosulfonamida



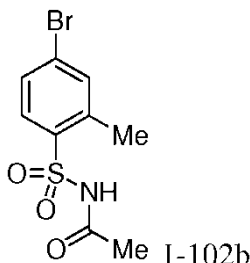
20

- Se añadió lentamente ácido clorosulfónico (63,0 g, 540 mmol) a una solución fría (0 °C) de 1-bromo-3-metilbenceno (10 g, 58 mmol) en CHCl₃ (100 ml). La reacción se dejó en agitación durante 2 horas a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua enfriada con hielo (400 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió en THF (100 ml) y se enfrió a 0 °C, después a la solución se le añadió NH₃/H₂O (25 %, 150 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La reacción se extrajo con EtOAc (200 ml x 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre NaSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-bromo-2-metilbencenosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (s a, 2H), 2,58 (s, 3H).

25

30

Etapas 2: N-((4-Bromo-2-metilfenil)sulfonyl)acetamida



35

- A una solución de 4-bromo-2-metilbencenosulfonamida (7,0 g, 28 mmol) en piridina (70 ml) se añadió Ac₂O (5,7 g, 56 mmol), seguido de DMAP (1,0 g, 8,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a ta, después se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y H₂O. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl (1,0 M, 30 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se recrystalizó en EtOAc para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,26 (s a, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

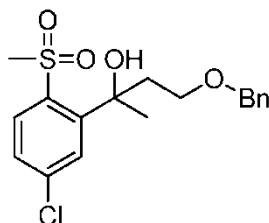
40

Etapa 3: 4-Bromo-2-(hidroximetil)bencenosulfonamida

Se añadió KMnO_4 (2,7 g, 17 mmol) a una solución de *N*-((4-bromo-2-metilfenil)sulfonyl)acetamida (0,50 g, 1,7 mmol) en NaOH acuoso (1,0 M, 24 ml) y la reacción se dejó proceder a 80 °C con agitación durante 16 horas. La reacción se interrumpió con acetona. El material insoluble resultante se retiró por filtración y el filtrado se diluyó con H_2O y se acidificó a pH = 3 usando HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-(*N*-acetilsulfamoyl)-5-bromobenzoico, que se llevó a la reducción sin purificación adicional. A una solución de ácido 5-bromo-2-sulfamoylbenzoico (0,14 g, 0,53 mmol) en THF (5 ml) se añadió $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (160 mg, 2,10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió a ta, después se inactivó cuidadosamente con HCl ac. (2,0 M) a pH = 3. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,87-7,85 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 5,56 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

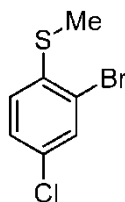
Intermedio 103

4-(Benciloxi)-2-(5-cloro-2-(metilsulfonyl)fenil)butan-2-ol



I-103

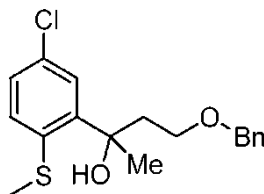
Etapa 1: (2-Bromo-4-clorofenil)(metil)sulfano



I-103a

Una solución de 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (2,5 ml, 20 mmol) y tiometóxido sódico (1,45 g, 20,7 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml) con agitación y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc: 20/1) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,74 (d, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,51 (m, 3H).

Etapa 2: 4-(Benciloxi)-2-(5-cloro-2-(metiltio)fenil)butan-2-ol



I-103b

A una solución en THF de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (1,0 M, 2,43 ml, 3,16 mmol) en un vial secado al horno se añadió gota a gota (2-bromo-4-clorofenil)(metil)sulfano (500 mg, 2,11 mmol; secado pasando a través de un lecho de sulfato de magnesio puro) en una atmósfera de argón a 0 °C. El baño de hielo se retiró y el vial se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió gota a gota 4-(benciloxi)butan-2-ol (1,12 g, 6,31 mmol) en la mezcla de reacción enfriada. La reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc: 10/1) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 5H), 7,18 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,55-2,50 (m, 1H); 2,16-2,12 (m, 1H), 1,55 (s, 3H).

Etapa 3: 4-(Benciloxi)-2-(5-cloro-2-(metilsulfonyl)fenil)butan-2-ol

A una solución de 4-(benciloxi)-2-(5-cloro-2-(metiltio)fenil)butan-2-ol (297 mg, 0,880 mmol) en CH_2Cl_2 (7 ml) enfriado en un baño de hielo se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (380 mg, 2,20 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (5 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/ EtOAc : 20-30 %) para dar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369, encontrado 369. RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,08 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=8,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,24-7,25 (m, 3H), 7,16 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,29-4,30 (m, 2H), 3,46-3,43 (dt, $J=9,7, 6,8$ Hz, 1H), 3,37-3,33 (dt, $J=9,7, 6,8$ Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,43-2,38 (dt, $J=14,0, 6,8$ Hz, 1H), 2,18-2,15 (dt, $J=14,0, 6,8$ Hz, 1H), 1,60 (s, 3H).

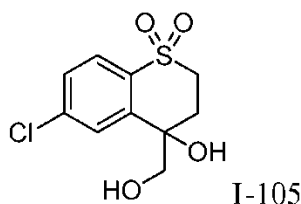
La Tabla 22 desvela un Intermedio que se preparó de una manera análoga a la del Intermedio 103.

Tabla 22.

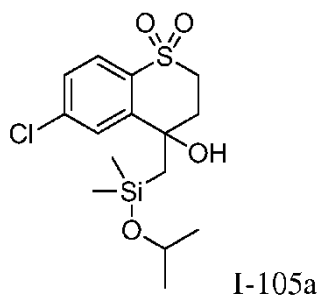
Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR $[\text{M}+\text{H}]^+$
1-104		1-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)-2-(5-cloro-2-(metilsulfonyl)fenil)propan-2-ol	Calc. 380, encontrado 380.

Intermedio 105

1,1-Dióxido de 6-cloro-4-hidroxi-4-(hidroximetil)tiocromano



Etapa 1: 1,1-Dióxido de 6-cloro-4-hidroxi-4-((isopropoxidimetilsilil)metil)tiocromano

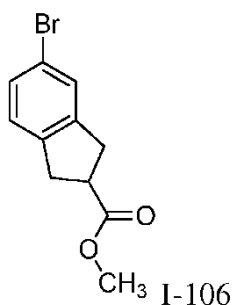
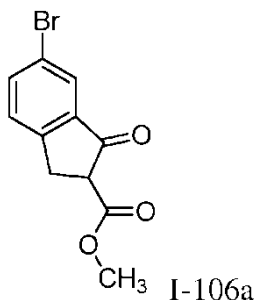


Un matraz de fondo redondo de tres bocas se cargó con limaduras de magnesio (71,1 mg, 2,93 mmol), que se secaron en una corriente rápida de N_2 con una pistola de calor. Después de enfriar a temperatura ambiente, el caudal de N_2 se redujo y se añadieron 1 ml de una solución de 1,1-dióxido de 6-cloro-4-hidroxi-4-((isopropoxidimetilsilil)metil)tiocromano (470 mg, 2,82 mmol) en THF seco (3,5 ml) y dos gotas de 1,2-dibromoetano (2,0 μl , 0,022 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y en unos pocos minutos se inició una reacción exotérmica. La solución restante se añadió lentamente a temperatura ambiente. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de 1,1-dióxido de 6-clorotiocroman-4-ona (500 mg, 2,17 mmol) en THF (2,0 ml) a 0°C , después se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se inactivó con una solución de cloruro de amonio (acuosa al 10 %) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se llevó hacia adelante sin purificación adicional.

Etapa 2: 1,1-Dióxido de 6-cloro-4-hidroxi-4-(hidroximetil)tiocromano

A una mezcla en bruto de 1,1-dióxido de 6-cloro-4-hidroxi-4-((isopropoxidimetilsilil)metil)tiocromano (392 mg, 1,08 mmol), fluoruro potásico (62,7 mg, 1,08 mmol) en THF (0,5 ml) y metanol (0,5 ml) se añadió en una porción peróxido de hidrógeno (30 %; 0,29 ml, 3,24 mmol) a temperatura ambiente. La solución turbia resultante se mantuvo en agitación por debajo de 50 °C y a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de tiosulfato sódico, se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con hexanos al 0-100 %/EtOAc para dar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,10 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,54-3,50 (ddd, *J* = 14,2, 8,3, 2,8 Hz, 1H), 3,46-3,42 (dd, *J* = 11,3,5,4 Hz, 1H), 2,62-2,56 (ddd, *J* = 14,8, 8,3, 2,8 Hz, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H) (nota: no pudo asignarse un protón de hidroxilo; probablemente debido a un solapamiento con picos de disolvente).

Intermedio 106

5-Bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carboxilato de metiloEtapa 1: 6-Bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carboxilato de metilo

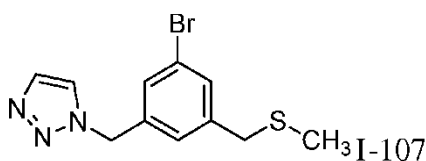
En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (1,00 g, 4,74 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió hidruro sódico (0,38 g, 60 % en aceite mineral, 9,48 mmol), seguido de carbonato de dimetilo (0,90 g, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 50 °C, después se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico (20 ml, 1,0 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₁H₁₀BrO₃ [M+H]⁺: 269, 271 (1:1), encontrado 269, 271 (1:1).

Etapa 2: 5-Bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carboxilato de metilo

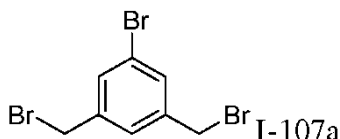
En un matraz de fondo redondo de 25 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 6-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carboxilato de metilo (0,70 g, 2,6 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml). Se añadió gota a gota trietilsilano (4 ml) a 0 °C y la solución resultante se agitó durante 18 h a 10 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. CGEM (IEN) calc. para C₁₁H₁₁BrO₂ [M]⁺: 254, encontrado 254.

Intermedio 107

1-([3-Bromo-5-[(metilsulfanil)metil]fenil]metil)-1*H*-1,2,3-triazol



Etapa 1: 1-Bromo-3,5-bis(bromometil)benceno

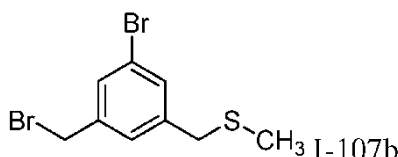


5

A una solución agitada de 1-bromo-3,5-dimetilbenceno (5,00 g, 27,0 mmol) en acetonitrilo (80 ml) se añadió AIBN (0,045 g, 0,27 mmol) y *N*-bromosuccinimida (7,20 g, 40,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 80 °C y después se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso (300 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo: 1/100) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,70 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 4,70 (s, 4H).

10

15 Etapa 2: (3-Bromo-5-(bromometil)bencil(metil)sulfano



20

Se combinaron 1-bromo-3,5-bis(bromometil)benceno (0,500 g, 1,46 mmol), (metilsulfanil)sodio (0,102 g, 1,46 mmol) y etanol (10 ml) y la solución resultante se agitó durante 1 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: 1-([3-Bromo-5-[(metilsulfanil)metil]fenil]metil)-1H-1,2,3-triazol

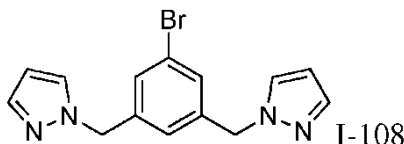
25

A una solución agitada de (3-bromo-5-(bromometil)bencil(metil)sulfano (0,500 g, 1,61 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió 1H-1,2,3-triazol (0,220 g, 3,19 mmol) y carbonato potásico (0,442 g, 3,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 25 °C. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (30 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo: 1:2) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,24 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 1,93 (s, 3H).

30

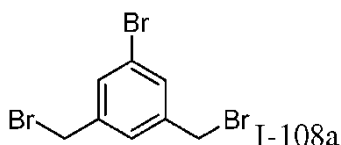
Intermedio 108

35 1,1'-((5-Bromo-1,3-fenileno)bis(metileno))bis(1H-pirazol)



Etapa 1: 1-Bromo-3,5-bis(bromometil)benceno (síntesis alternativa)

40



Se combinaron 1-bromo-3,5-dimetilbenceno (5,00 g, 27,0 mmol), *N*-bromosuccinimida (7,20 g, 40,5 mmol), AIBN (0,045g, 0,27 mmol) y acetonitrilo (80 ml) en un matraz, en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó

durante 1 h a 80 °C, después se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio (50 ml) y después se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,70 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 4,70 (s, 4H).

5

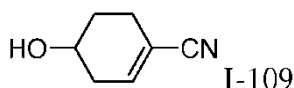
Etapla 2: 1,1'-((5-Bromo-1,3-fenileno)bis(metileno))bis(1H-pirazol)

A una mezcla de 1H-pirazol (1,80 g, 26,4 mmol) en acetonitrilo (120 ml) se añadió carbonato potásico (3,60 g, 26,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 25 °C, después se añadió 1-bromo-3,5-bis(bromometil)benceno (3,00 g, 8,75 mmol) y la solución se agitó durante 16 h a 25 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/petróleo (1/1) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₄H₁₄BrN₄ [M+H]⁺: 317, encontrado 317.

15

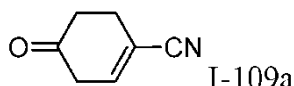
Intermedio 109

4-Hidroxiciclohex-1-eno-1-carbonitrilo



20

Etapla 1: 4-Oxociclohex-1-eno-1-carbonitrilo



En un tubo cerrado herméticamente, se combinaron {(3*E*)-4-metoxibuta-1,3-dien-2-il}oxi}(trimetil)silano (5,65 ml, 29,0 mmol) y acrilonitrilo (1,91 ml, 29,0 mmol) en benceno (9,67 ml), se calentó a reflujo y se dejó agitar durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se concentraron al vacío. El residuo se agitó en una mezcla de HCl acuoso (1,0 N; 29,0 ml, 29,0 mmol) y THF (9,7 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua desionizada (2 x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con hexanos al 0-50 %/acetona para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 6,68 (tt, *J* = 4,0, 1,5 Hz, 1H), 3,05 (dt, *J* = 4,3, 2,2 Hz, 2H), 2,71 (tc, *J* = 6,9, 1,9 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H).

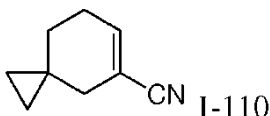
Etapla 2: 4-Hidroxiciclohex-1-eno-1-carbonitrilo

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

45

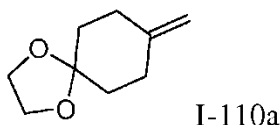
Intermedio 110

4-Bromo-2-(hidroximetil)bencenosulfonamida



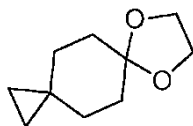
50

Etapla 1: 8-Metileno-1,4-dioxaspiro[4,5]decano



A una suspensión de $\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{Br}$ (17,2 g, 48,0 mmol) en THF (100 ml) se añadió $t\text{-BuONa}$ (3,7 g, 38 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a la misma temperatura, después a esta mezcla se añadió una solución de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (3,0 g, 19 mmol) en THF (50 ml). La reacción se agitó a ta durante 5 h, después se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/ EtOAc : 10/1) para dar el compuesto del título. RMN^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4,65 (s, 2H), 3,96 (s, 4H), 2,27 (t, $J = 6,5$ Hz, 4H), 1,69 (t, $J = 6,5$ Hz, 4H).

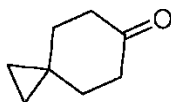
Etapa 2: Espiro[2,5]octan-6-ona etileno cetona



I-110b

A una solución de 8-metileno-1,4-dioxaespiro[4,5]decano (10 g, 65 mmol) y CH_2I_2 (56,0 g, 210 mmol) en THF (100 ml) se añadió $\text{Zn}(\text{Et})_2$ (1,0 M, 110 ml, 110 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a ta y la mezcla se agitó durante 5 h a la misma temperatura. La reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de HCl acuoso (2,0 M; 150 ml), después se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/ EtOAc : 30/1) para proporcionar el compuesto del título. RMN^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,96 (s, 4H), 1,69 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H), 1,42 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H), 0,27 (s, 4H).

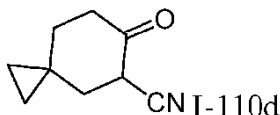
Etapa 3: Espiro[2,5]octan-6-ona



I-110c

A una solución de espiro[2,5]octan-6-ona etileno cetona (3,00 g, 17,9 mmol) en THF (100 ml) se añadió HCl (1,0 M; 100 ml) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter de petróleo. Las capas se separaron, la capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/ EtOAc : 10/1) para proporcionar el compuesto del título. RMN^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,39 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H), 1,65 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H), 0,46 (s, 4H).

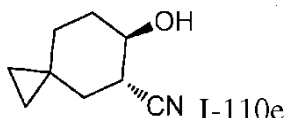
Etapa 4: 6-Oxo-espiro[2,5]octano-5-carbonitrilo



CN I-110d

A una solución de $\text{NH}(\text{i-Pr})_2$ (1,2 g, 12 mmol) en THF (10 ml) se añadió $n\text{-BuLi}$ (5,0 ml, 11,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C . La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min, después a la reacción se le añadió una solución de espiro[2,5]octan-6-ona (1,3 g, 10 mmol) en THF (10 ml) a -78°C . Después de agitar a esta temperatura durante 30 min, esta mezcla se añadió a una solución de TsCN (3,7 g, 20 mmol) en THF (10 ml) a -78°C y se agitó durante 30 min. La reacción se interrumpió cuidadosamente con hidróxido de amonio concentrado (10 ml) y la mezcla se calentó a ta y después se acidificó con HCl (1,0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/ EtOAc : 10/1) para proporcionar el compuesto del título. RMN^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,46-3,42 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,26-1,17 (m, 1H), 0,54-0,44 (m, 2H), 0,36-0,33 (m, 2H).

Etapa 5: (trans)-6-Hidroxiespiro[2,5]octano-5-carbonitrilo (racémico)



CN I-110e

Una mezcla de 6-oxoespiro[2,5]octano-5-carbonitrilo (3,0 g, 20 mmol) y LiBH_4 (1,8 g, 80 mmol) en THF (100 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se inactivó mediante la adición cuidadosa de HCl acuoso (1,0 M; 40 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/ EtOAc : 5/1) para proporcionar (trans)-6-hidroxiespiro[2,5]octano-5-carbonitrilo (racémico). RMN^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4,46-4,24 (m, 1H), 3,72 (s a,

1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 3H), 2,12-1,68 (m, 3H), 1,08-0,95 (m, 1H), 0,88-0,81 (m, 1H), 0,8-0,73 (m, 2H).

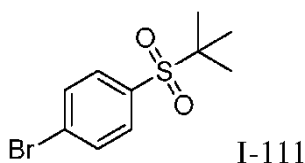
Etapa 6: Espiro[2,5]oct-5-eno-6-carbonitrilo

- 5 A una solución de (*trans*)-6-hidroxiespiro[2,5]octano-5-carbonitrilo (racémico) (1,7 g, 11 mmol) y DIPEA (2,9 g, 22 mmol) en DCM (60 ml) se añadió MsCl (1,5 g, 12 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. Se añadió DBU (6,9 g, 45 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después de diluirse con agua, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y la capa orgánica resultante se lavó con HCl acuoso (1,0 M; 20 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc: 80/1) para proporcionar espiro[2,5]oct-5-eno-6-carbonitrilo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,70-6,68 (m, 1H), 2,31-2,35 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,43-1,4 (m, 2H), 0,44- 0,34 (m, 4H).

Intermedio 111

15

1-Bromo-4-(*tert*-butil sulfonil) benceno

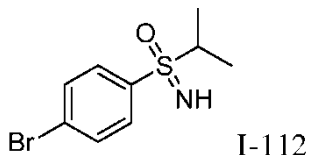


- 20 A una solución de (4-bromofenil)(*tert*-butil) sulfano (1,00 g, 4,08 mmol) en DCM (10 ml) se añadió m-CPBA (2,01 g, 8,97 mmol, 77 % en peso máx) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora, antes de inactivarse mediante la adición de soluciones saturadas de Na₂S₂O₃ y Na₂CO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3) y las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,79 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz),
- 25 1,28 (s, 9H).

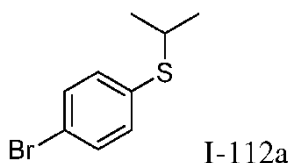
Intermedio 112

1-Bromo-4-((S y R)-propan-2-ilsulfonimidoil) benceno

30



Etapa 1: (4-Bromofenil)(isppropil) sulfano

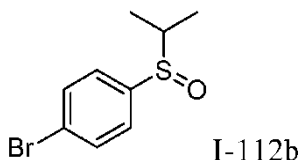


35

- A 4-bromotiofenol (1,00 g, 5,29 mmol) se añadió THF (17,6 ml) y después NaH (233 mg, 5,82 mmol, 60 % en peso en aceite mineral) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora antes de añadir 2-bromopropano (1,24 g, 10,1 mmol). La reacción se agitó durante una noche, después se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 2-30 %/hexanos para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,25 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 3,34 (septuplete, 1H, *J* = 6,6 Hz), 1,29 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz).
- 40

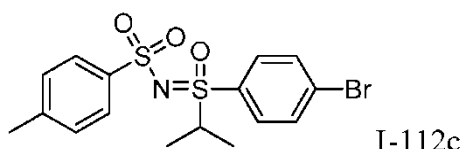
Etapa 2: 1-Bromo-4-(isopropilsulfonil) benceno

45



A (4-bromofenil)(isopropil)sulfano (1,25 g, 5,40 mmol) se añadió CH₂Cl₂ (18,0 ml) y después m-CPBA (1,21 g, 5,40 mmol, 77 % en peso max) a 0 °C. La reacción se agitó durante una noche, después se interrumpió mediante la adición de soluciones saturadas de NaHCO₃ y sulfito sódico. Después, la solución se agitó durante 15 minutos, se extrajo con DCM (x 3) y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 2-40 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 2,81 (septuplete, 1H, J = 6,6 Hz), 1,23 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,12 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

Etapas 3: 4-Metil-N-[(R y S)-isopropiloxido-(4-bromofenil)-λ⁴-sulfanilideno]-bencenosulfonamida



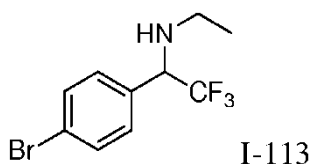
Se agitaron trifluorometanosulfonato de cobre (II) desgasificado (21 mg, 0,057 mmol) y acetonitrilo (17,2 ml) junto con 1-bromo-4-(isopropilsulfinil)benceno (175 mg, 0,708 mmol) en una atmósfera de argón durante 10 minutos antes de añadir [N-(p-toluenosulfonyl)imino]feniloyodinano (378 mg, 1,01 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante una noche y después a 50 °C durante 7 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-40 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₆H₁₉NO₃S₂Br [M+H]⁺: 416, encontrado 416. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (m, 4H), 7,73 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,24 (m, 2H), 3,60 (septuplete, 1H, J = 6,6 Hz), 2,37 (s, 3H), 1,35 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,25 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

Etapas 4: 1-Bromo-4-((S y R)-propan-2-ilsulfonimidoil)benceno

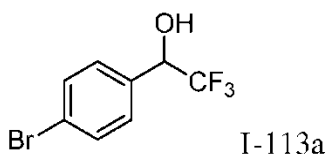
A 4-metil-N-[(S y R)-isopropiloxido-(4-bromofenil)-λ⁴-sulfanilideno]-bencenosulfonamida (1,39 g, 3,34 mmol) se añadió ácido sulfúrico concentrado (20 ml) a 0 °C y la reacción se agitó a esta temperatura durante 45 minutos, antes de dejarse calentar a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se interrumpió mediante adición lenta de una solución saturada de bicarbonato sódico. Después, la solución neutralizada se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3), después EtOAc (x 2) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 5-80 % en hexanos proporcionó el compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (m, 4H), 7,81 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,27 (septuplete, 1H, J = 6,6 Hz), 1,33 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,28 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

Intermedio 113

1-(4-Bromofenil)-N-etil-2,2,2-trifluoroetanamina

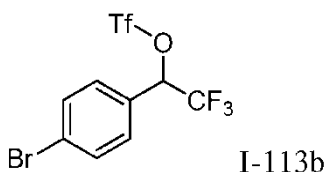


Etapas 1: 1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol



Se disolvió 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (1,73 g, 6,84 mmol) en THF (3,4 ml) y se trató con borohidruro sódico (0,285 g, 7,52 mmol) a 0 °C. Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de sílice, eluyendo con EtOAc al 5-30 % en hexanos y las fracciones deseadas se concentraron al vacío para proporcionar 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,06-4,96 (m, 1H), 2,63 (d, J = 4,5 Hz, 1H).

Etapas 2: Trifluorometanosulfonato de 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetilo



Una solución de 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (1,5 g, 5,9 mmol) y 2,6-lutidina (1,10 ml, 9,41 mmol) en DCE (12 ml) se enfrió a -15 °C y se añadió gota a gota anhídrido triflico (8,82 ml, 8,82 mmol, en DCM 1,0 M). La reacción se agitó entre -15 °C y temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, HCl (1 N) y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar trifluorometanosulfonato de 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetilo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,85-5,74 (m, 1H).

10 Etapa 3: 1-(4-Bromofenil)-*N*-etil-2,2,2-trifluoroetanamina

Se disolvió trifluorometanosulfonato de 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetilo (1,0 g, 2,6 mmol) en ciclohexano (10 ml) y etilamina (3,88 ml, 7,75 mmol, en THF 2,0 M), y se molió, se añadió carbonato potásico secado (0,714 g, 5,17 mmol) (secado al vacío a 60 °C durante una hora). La reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-(4-bromofenil)-*N*-etil-2,2,2-trifluoroetanamina, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EMBR (IEN) calc. para C₁₀H₁₂BrF₃N [M+H]⁺: 282, 284 (1:1), encontrado 282, 284 (1:1).

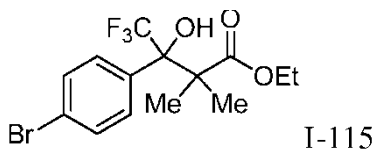
20 Siguiendo una metodología análoga a la indicada para el Intermedio 113 anterior, se sintetizó el siguiente intermedio en la Tabla 23. En casos seleccionados, el procedimiento general se modificó para utilizar como alternativa 0,1 equivalentes de DMAP.

Tabla 23.

Intermedio	Estructura	Nombre	EMBR [M+H] ⁺
1-114		<i>N</i> -(1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)propan-2-amina	Calc. 296, encontrado 296

25 Intermedio 115

3-(4-Bromofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilbutanoato de etilo



Un matraz de fondo redondo secado al horno con una barra de agitación magnética en una atmósfera de N₂ se cargó con isobutirato de etilo (689 mg, 5,90 mmol) y THF (2,5 ml). La solución se enfrió a -78 °C y se añadió diisopropilamida de litio (3,0 ml, 5,9 mmol, 2,0 M en THF). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, seguido de la adición de 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,5 g, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta durante 1-2 h y se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexanos/EtOAc) para proporcionar 3-(4-bromofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilbutanoato de etilo. EMBR (IEN) calc. para C₁₄H₁₇BrF₃O₃ [M+H]⁺: 370, encontrado 370. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,31-4,27 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 3,5 Hz, 3H), 1,30 (s, 6H).

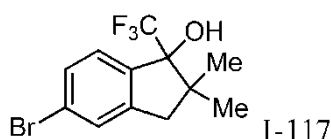
La Tabla 24 desvela Intermedios que se prepararon de una manera análoga a la del Intermedio 115.

Tabla 24.

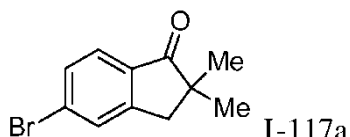
Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ¹ H
1-116		3-(4-Bromofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilbutanoato de isopropilo	(CDCl ₃ , 500 MHz): δ 7,60 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 4,31 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,27 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 3H), 1,16 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 3H)

Intermedio 117

- 5 5-Bromo-2,2-dimetil-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol

Etapa 1: 5-Bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona

10



- 15 Un matraz de fondo redondo secado al horno con una barra de agitación magnética en una atmósfera de N₂ se cargó con 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (500 mg, 2,40 mmol) y DMF (7,5 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro sódico (237 mg, 5,9 mmol, 60 %p). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, seguido de la adición de yodometano (0,37 ml, 5,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta durante 1-2 h y se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con Et₂O (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexanos/EtOAc) para producir 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona.
- 20 EMBR (IEN) calc. para C₁₁H₁₂BrO [M+H]⁺: 240, encontrado 240. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,64 - 7,61 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,22 Hz, 1H), 2,99 (s, 2 H), 1,26- 1,24 (s, 6 H).

Etapa 2: 5-Bromo-2,2-dimetil-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol

- 25 Un matraz de fondo redondo secado al horno con una barra de agitación magnética en una atmósfera de N₂ se cargó con 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2,2 g, 9,5 mmol) y THF (23 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (7,0 ml, 47 mmol). Esto se siguió de la adición lenta (exotermia) de fluoruro de tetrabutilamonio (11,9 ml, 11,9 mmol, 1,0 M en THF). La mezcla de reacción se calentó a ta durante 1-2 h y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexanos/EtOAc) para producir 5-bromo-2,2-dimetil-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,43- 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,11 Hz, 1H), 2,89 (d, *J* = 15,69 Hz, 1H), 2,82 (d, *J* = 15,64 Hz, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

35

La Tabla 25 desvela un Intermedio, que se preparó de una manera análoga a la del Intermedio 117.

40

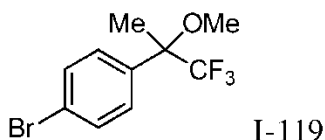
Tabla 25.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ¹ H
------------	------------	----------------------	--------------------

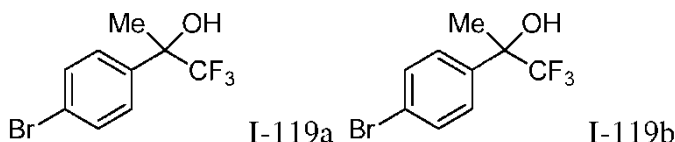
1-118		5'-Bromo-1'-(trifluorometil)-1',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,2'-inden]-1'-ol	(CDCl ₃ , 500 MHz): δ 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 15,78 Hz, 1H), 3,33 (d, <i>J</i> = 16,20 Hz, 1H), 2,66 (d, <i>J</i> = 16,20 Hz, 1H), 2,26 (s a, 1H), 1,08- 1,01 (m, 2H), 0,98 - 0,88 (m, 2H).
-------	--	---	---

Intermedio 119

(R o S) 1-Bromo-4-(1,1,1-trifluoro-2-metoxipropan-2-il)benceno



Etapla 1: (R o S) 2-(4-Bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol y (R o S) 2-(4-Bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



Un matraz de fondo redondo secado al horno con una barra de agitación magnética en una atmósfera de N₂ se cargó con 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (2,0 g, 7,9 mmol) y THF (13 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió bromuro de metilmagnesio (17 ml, 23,7 mmol, 1,4 M). La mezcla de reacción se calentó a ta durante 1-2 h y se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con Et₂O (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexanos/EtOAc) para producir 2-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol racémico. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,54 (d, *J* = 8,31 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,26 Hz, 2H), 2,44 (s, 1H), 1,78 (s, 3H). La resolución de enantiómeros se consiguió por purificación de SFC usando una columna Chiral Technology AZ-H 2,1 x 25 cm, 5 μM, a 70 ml/min con un sistema de disolventes 5 %/95 % (metanol/CO₂).

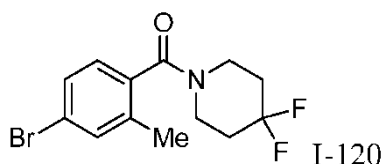
Los tiempos de retención fueron 2,55 minutos para el Intermedio 119a (EMBR (IEN) calc. para C₉H₉BrF₃O [M+H]⁺: 269, encontrado 269) y 3,19 minutos para el Intermedio 119b (EMBR (IEN) calc. para C₉H₉BrF₃O [M+H]⁺: 269, encontrado 269).

Etapla 2: (R o S) 1-Bromo-4-(1,1,1-trifluoro-2-metoxipropan-2-il)benceno

Un matraz de fondo redondo secado al horno con una barra de agitación magnética en una atmósfera de N₂ se cargó con (R o S)-2-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (I-119a; 300 mg, 1,1 mmol) y DMF (3,5 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro sódico (67 mg, 1,7 mmol, 60 %p). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, seguido de la adición de yodometano (0,21 ml, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta durante 1-2 h y se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con Et₂O (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de hexanos/EtOAc) para producir (R o S) 1-bromo-4-(1,1,1-trifluoro-2-metoxipropan-2-il)benceno. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,54 (d, *J* = 8,19 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,14 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).

Intermedio 120

(4-Bromo-2-metilfenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona

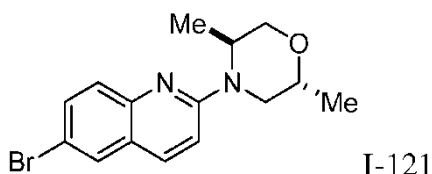


Un matraz de fondo redondo secado al horno con una barra de agitación magnética en una atmósfera de N₂ se cargó con ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (750 mg, 3,50 mmol), DMF (9 ml), (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio; HATU) (2,6 g, 7,0 mmol), base de Huenig (2,4 ml, 14

mmol) y 4,4-difluoropiperidina (840 mg, 7,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 - 16 h y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de Hexanos/EtOAc para producir (4-bromo-2-metilfenil)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,38 - 3,34 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,11 - 2,07 (m, 2H), 1,90 - 1,86 (m, 2H).

Intermedio 121

(2R,5S)-4-(6-Bromoquinolin-2-il)-2,5-dimetilmorfolina



Un vial de microondas secado al horno con una barra de agitación magnética en una atmósfera de N₂ se cargó con 6-bromo-2-cloroquinolina (200 mg, 0,800 mmol), ACN (0,4 ml), trietilamina (0,80 ml, 5,8 mmol) y (2R,5S)-dimetilmorfolina (475 mg, 4,10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 - 16 h y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de Hexanos/EtOAc para producir (2R,5S)-4-(6-bromoquinolin-2-il)-2,5-dimetilmorfolina. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (d, *J* = 9,19 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 9,22 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,34 - 1,29 (m, 6H).

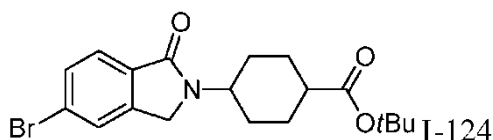
La Tabla 26 desvela Intermedios que se prepararon de una manera análoga a la del Intermedio 121.

Tabla 26.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ¹ H
1-122		(2S,5S)-4-(6-Bromoquinolin-2-il)-2,5-dimetilmorfolina	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7,81 (d, <i>J</i> = 9,19 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 9,22 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 6H).
1-123		(2R,5R)-4-(6-Bromoquinolin-2-il)-2,5-dimetilmorfolina	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7,81 (d, <i>J</i> = 9,19 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 9,22 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 6H).

Intermedio 124

4-(5-Bromo-1-oxoisindolin-2-il)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo

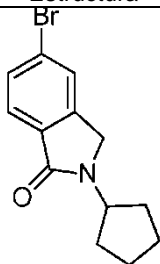
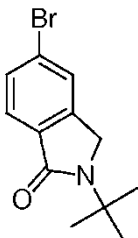
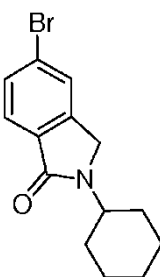
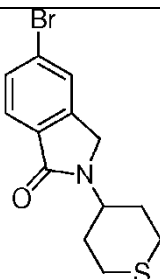
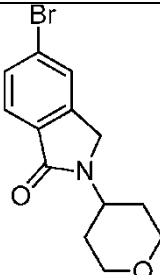


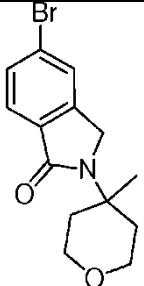
Un matraz de fondo redondo secado al horno con una barra de agitación magnética en una atmósfera de N₂ se cargó con 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (500 mg, 1,60 mmol), THF (4,8 ml), trietilamina (0,60 ml, 4,1 mmol) y 4-aminociclohexanocarboxilato de *tert*-butilo (647 mg, 3,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 - 16 h y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de Hexanos/EtOAc para producir 4-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 2H), 4,33- 4,29 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 3H), 1,60 - 1,52 (m, 5H).

La Tabla 27 desvela Intermedios preparados usando procedimientos similares a los descritos para el Intermedio 124,

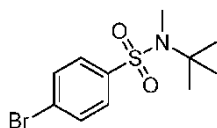
usando la amina adecuada. En casos seleccionados, el procedimiento general se modificó usando tolueno como disolvente.

Tabla 27.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
1-125		5-Bromo-2-ciclopentil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona	Calc. 280, 282 (1:1), encontrado 280, 282 (1:1)
1-126		5-Bromo-2- <i>tert</i> -butylisoindolin-1-ona	Calc. 268, 270 (1:1), encontrado 268, 270 (1:1)
1-127		5-Bromo-2-ciclohexilisoindolin-1-ona	Calc. 294, 296 (1:1), encontrado 294, 296 (1:1)
1-128		5-Bromo-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -tiopiran-4-il)isoindolin-1-ona	Calc. 312,314 (1:1), encontrado 312, 314 (1:1)
1-129		5-Bromo-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)isoindolin-1-ona	Calc. 296, 298 (1:1), encontrado 296, 298 (1:1)

1-130		5-Bromo-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)isoindolin-1-ona	Calc. 310, 312 (1:1), encontrado 310,312 (1:1)
-------	---	---	---

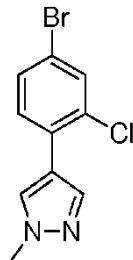
Intermedio 131

4-Bromo-*N*-(*tert*-butil)-*N*-metilbencenosulfonamida

I-131

A una solución de 4-bromo-*N*-(*tert*-butil)bencenosulfonamida (I-35; 1,0 g, 3,4 mmol) y carbonato potásico (0,946 g, 6,84 mmol) en DMF (20 ml) se añadió yoduro de metilo (0,428 ml, 6,84 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h, después se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-10 %/Hexanos para dar 4-bromo-*N*-(*tert*-butil)-*N*-metilbencenosulfonamida. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Intermedio 132

4-(4-Bromo-2-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol

I-132

Se combinaron 4-bromo-2-cloro-1-yodobenceno (500 mg, 1,58 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (295 mg, 1,41 mmol), PdCl₂(dppf) (115 mg, 0,158 mmol) y fosfato potásico tribásico (1,03 g, 4,73 mmol) en un vial de microondas de 20 ml y disueltos en dioxano (10 ml) y agua (1,0 ml). El vial se cerró herméticamente y se lavó abundantemente con argón. La reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas. Después, el vial se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y después se secó usando sulfato de magnesio. Después, la solución se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía de sílice, eluyendo con EtOAc al 10-50 % en hexanos y las fracciones deseadas se concentraron al vacío para dar 4-(4-bromo-2-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazolo. EMBR (IEN) calc. para C₁₀H₉BrClN₂ [M+H]⁺: 271, encontrado 271.

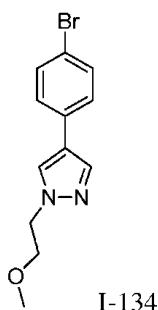
La Tabla 28 desvela un Intermedio que se preparó de una manera análoga a la del Intermedio 132.

Tabla 28.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
1-133		3-(4-(4-Bromo-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo	Calc. 290, encontrado 290

Intermedio 134

5 4-(4-Bromofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol

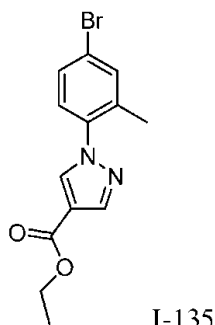


10 Se combinaron 4-(4-bromofenil)pirazol (150 mg, 0,672 mmol) y carbonato de cesio (876 mg, 2,69 mmol) en un vial de 20 ml y se disolvieron en DMF (1,3 ml). Después, se añadió 2-bromoetil metil éter (0,253 ml, 2,69 mmol). La reacción se agitó durante una noche a 60 °C. Después, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 2). La solución orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 4-(4-bromofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EMBR (IEN)

15 calc. para C₁₂H₁₄BrN₂O [M+H]⁺: 281, encontrado 281.

Intermedio 135

1-(4-Bromo-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

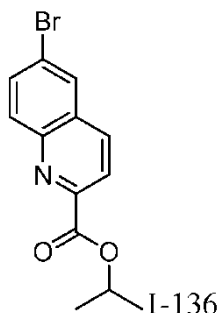


20 Se combinaron 4-pirazolcarboxilato de etilo (202 mg, 1,44 mmol), 5-bromo-2-yodotolueno (0,20 ml, 1,4 mmol), (1S,2S,N1E,N2E)-N¹,N²-bis(piridin-2-ilmetileno)ciclohexano-1,2-diamina (84 mg, 0,29 mmol), óxido de cobre (I) (10 mg, 0,072 mmol) y carbonato de cesio (939 mg, 2,88 mmol) en un vial de microondas de 5 ml y se disolvieron en acetonitrilo (3,0 ml). La reacción se agitó a 82 °C durante una noche. Después, la reacción se filtró a través de Celite aclarando con acetato de etilo. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-25 % en hexanos para dar 1-(4-bromo-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. EMBR (IEN)

25 calc. para C₁₃H₁₄BrN₂O₂ [M+H]⁺: 309, encontrado 309.

30 Intermedio 136

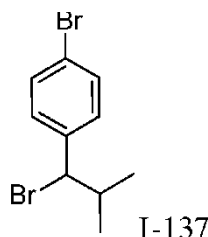
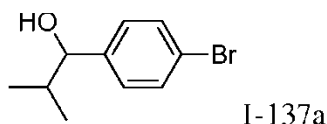
6-Bromoquinolina-2-carboxilato de isopropilo



- 5 Se disolvieron ácido 6-bromoquinolin-2-carboxílico (40 mg, 0,16 mmol) y HATU (121 mg, 0,317 mmol) en DMF (0,5 ml) en un vial de 4 ml y se dejaron agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se añadió 2-propanol (24 μ l, 0,31 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (83 μ l, 0,48 mmol) en DMF (0,5 ml) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cantidades abundantes de agua. Después, la capa orgánica se secó usando MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar 6-bromoquinolin-2-carboxilato de isopropilo, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EMBR (IEN) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 294, encontrado 294.

Intermedio 137

Bromo-4-(1-bromo-2-metilpropil)benceno

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

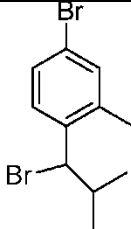
- 25 A una solución de 4-bromobenzaldehído (9,2 g, 0,048 mol) en THF (150 ml) enfriada a 0-4 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de isopropilmagnesio (1,0 M en THF, 58,4 ml). La reacción se mantuvo a la misma temperatura durante 30 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h, después se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (150 ml). La reacción inactivada se extrajo con EtOAc (200 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 5,18 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 0,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,75 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Etapa 2: 1-Bromo-4-(1-bromo-2-metilpropil)benceno

- 35 Una solución de 1-(4-bromofenil)-2-metilpropan-1-ol (2,50 g, 11,0 mmol) en ácido bromhídrico (48 %, 40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con hexanos (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, seguido de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

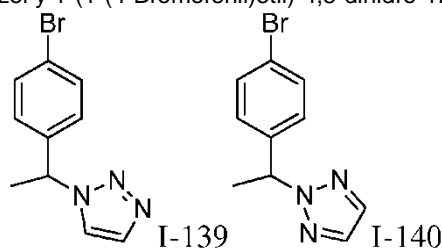
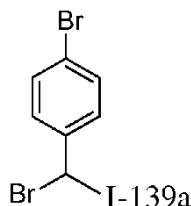
La Tabla 29 desvela un Intermedio que se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Intermedio 137.

Tabla 29.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ¹ H
1-138		4-bromo-1-(1-bromo-2-metilpropil)-2-metilbenceno	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,38- 7,25 (m, 3H), 4,89 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,25 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 0,87(d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H)

Intermedios 139 y 140

- 5 2-(1-(4-Bromofenil)etil)-277-1,2,3-triazol y 1-(1-(4-Bromofenil)etil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,3-triazol

Etapa 1: 1-Bromo-4-(1-bromoetil)benceno

10

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml se pusieron 1-bromo-4-etilbenceno (5,10 g, 27,6 mmol), *N*-bromosuccinimida (5,77 g, 32,4 mmol) y azo-*bis*-isobutironitrilo (0,89 g, 5,4 mmol) en cloroformo (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadió agua (100 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,15 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

15

- 20 Etapa 2: 2-(1-(4-Bromofenil)etil)-277-1,2,3-triazol y 1-(1-(4-Bromofenil)etil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,3-triazol

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml, se combinó 1-bromo-4-(1-bromoetil)benceno (4,60 g, 17,5 mmol) con *N,N*-dimetilformamida (60 ml), después se añadieron 1*H*-1,2,3-triazol (1,45 g, 21,0 mmol) y carbonato potásico (6,04 g, 43,7 mmol). La solución se calentó a 80 °C durante 5 horas, después se vertió en agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml) y las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el sólido resultante se trituró con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3, 10 ml) y se filtró para dar los dos compuestos del título.

25

2-(1-(4-Bromofenil)etil)-277-1,2,3-triazol (I-139): EMBR (IEN) calc. para C₁₀H₁₁BrN₃ [M+H]⁺: 252, 254 (1:1), encontrado 252, 254 (1:1); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (s, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,82 (c, *J* = 12 Hz, 1H), 1,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

30

1-(1-(4-Bromofenil)etil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,3-triazol (I-140): EMBR (IEN) calc. para C₁₀H₁₁BrN₃ [M+H]⁺: 252, 254 (1:1), encontrado 252, 254 (1:1); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,81 (c, *J* = 12 Hz, 1H), 1,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

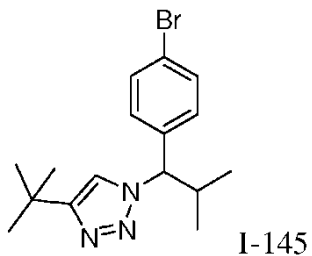
- 35 La Tabla 30 desvela Intermedios preparados por un procedimiento análogo al de Intermedio 139, Etapa 2, usando 1-bromo-4-(1-bromo-2-metilpropil)benceno (Intermedio 137) o 4-bromo-1-(1-bromo-2-metilpropil)-2-metilbenceno (Intermedio 138).

40

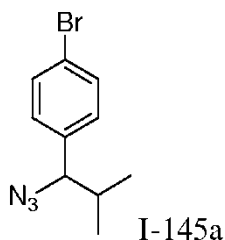
Tabla 30.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺ / RMN ¹ H
1-141		1-(1-(4-bromofenil)-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol	Calc. 280, 282 (1:1), encontrado 280, 282 (1:1)
1-142		2-(1-(4-bromofenil)-2-metilpropil)-2H-1,2,3-triazol	Calc. 280, 282 (1:1), encontrado 280, 282 (1:1)
1-143		2-(1-(4-bromo-2-metilfenil)-2-metilpropil)-2H-1,2,3-triazol	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,62-7,58 (m, 3H), 7,33- 7,30 (m, 2H), 5,54 (d, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 0,85 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 0,79 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H).
1-144		1-(1-(4-bromo-2-metilfenil)-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,05 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 5,57 (d, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1H), 2,90- 2,78 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 0,90 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 0,82 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H).

Intermedio 145

5 1-(1-(4-Bromofenil)-2-metilpropil)-4-*terc*-butil-1H-1,2,3-triazol

Etapas 1: 1-(1-Azido-2-metilpropil)-4-bromobenceno



A una solución de 1-bromo-4-(1-bromo-2-metilpropil)benceno (1-137; 1,0 g, 3,4 mmol) en DMF (10,0 ml) se añadió azida sódica (0,45 g, 6,9 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 horas y después se diluyó con agua (50 ml), seguido de la extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₀H₁₃BrN₃ [M+H]⁺: 254, 256 (1:1), encontrado 254, 256 (1:1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,17-4,15 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

Etapa 2: 1-(1-Azido-2-metilpropil)-4-bromobenceno

Una mezcla de 1-(1-azido-2-metilpropil)-4-bromobenceno (0,25 g, 0,98 mmol), CuSO₄ (31 mg, 0,20 mmol), 3,3-dimetilbut-1-ina (0,16 g, 2,0 mmol) y ascorbato sódico (0,40 g, 2,0 mmol) en agua (3,0 ml) y n-butanol (3,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, la mezcla se inactivó con hidróxido de amonio saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con DCM/éter de petróleo (1:1) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₆H₂₃BrN₃ [M+H]⁺: 336, 338 (1:1), encontrado 336, 338 (1:1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 2,82- 2,76 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,91 (s, 6H).

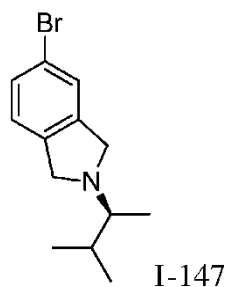
La Tabla 31 desvela un Intermedio preparado por un procedimiento análogo al del Intermedio 145 usando propiolato de *tert*-butilo.

Tabla 31.

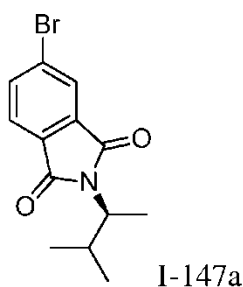
Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
1-146		1-(1-(4-Bromofenil)-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	Calc. 380, 382 (1:1), encontrado 380, 382 (1:1)

Intermedio 147

5-Bromo-2-[(2S)-3-metilbutan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol



Etapa 1: (S)-5-Bromo-2-(3-metilbutan-2-il)isoindolin-1,3-diona



En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se pusieron 5-bromo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1,3-diona (5,40 g, 23,8 mmol), (S)-3-metilbutan-2-amina (2,50 g, 28,7 mmol), diisopropilamina (9,20 g, 71,2 mmol) y tolueno (50 ml). La solución resultante se agitó durante 5 horas a 110 °C. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para $C_{13}H_{14}BrNO_2$ $[M]^+$: 295, 297 (1:1), encontrado 295, 297 (1:1); RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 4,10-3,89 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 1H), 1,46 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Etapas 2: 5-Bromo-2-[(2S)-3-metilbutan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se pusieron una solución de 5-bromo-2-[(2S)-3-metilbutan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (2,00 g, 6,75 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y borano dimetilsulfuro (2,0 M en THF, 6,8 ml, 68 mmol). La solución resultante se agitó durante 48 h a 80 °C. Después, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (3,0 M, 100 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para proporcionar 5-bromo-2-[(2S)-3-metilbutan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol. EMBR (IEN) calc. para $C_{13}H_{19}BrN$ $[M+H]^+$: 268, 270 (1:1), encontrado 268, 270 (1:1).

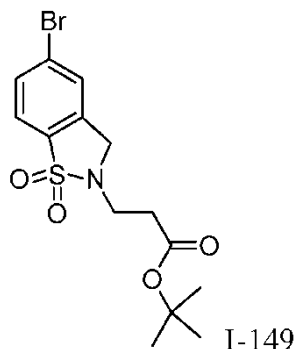
La Tabla 32 desvela un Intermedio que se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Intermedio 147, usando (R)-3-metilbutan-2-amina para reemplazar (S)-3-metilbutan-2-amina.

Tabla 32.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR $[M+H]^+$
1-148		5-Bromo-2-[(2R)-3-metilbutan-2-il]-2,3-dihidro-1H-isoindole	Calc. 268, 270 (1:1), encontrado 268, 270 (1:1)

Intermedio 149

3-(5-Bromo-1,1-dioxidobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)propanoato de *terc*-butilo

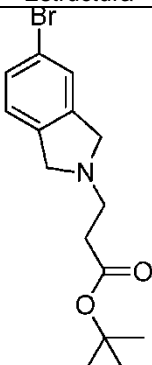


En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml se pusieron carbonato potásico (0,33 g, 2,4 mmol), 1,1-dióxido de 5-bromo-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol (0,20 g, 0,81 mmol), acrilato de *terc*-butilo (0,10 g, 0,81 mmol) y

N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas y se enfrió. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) para proporcionar 3-(5-bromo-1,1-dioxidobenzo[*d*]isotiazol-2(3*H*)-il)propanoato de *tert*-butilo. EMBR (IEN) calc. para C₁₄H₁₉BrNO₄S [M+H]⁺: 376, 378 (1:1), encontrado 376, 378 (1:1).

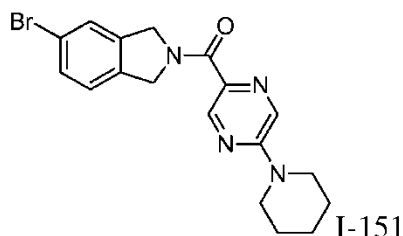
La Tabla 33 desvela un Intermedio que se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 149, partiendo del benzotiazol o bromoisindolinona adecuada. En casos seleccionados, el procedimiento general se modificó para utilizar como alternativa entre 3,0-4,0 equivalentes de base de K₂CO₃ o TEA y DMF o *t*-BuOH como disolvente.

Tabla 33.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
1-150		3-(5-Bromoisindolin-2-il)propanoato de <i>tert</i> -butilo	Calc. 326, 328 (1:1), encontrado 326, 328 (1:1)

Intermedio 151

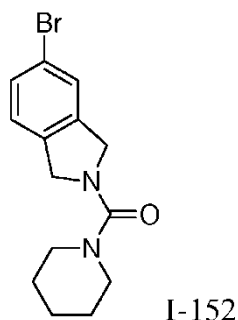
(5-Bromoisindolin-2-il)(5-(piperidin-1-il)pirazin-2-il)metanona



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml se pusieron ácido 5-(piperidin-1-il)pirazin-2-carboxílico (1,57 g, 7,57 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (2,88 g, 7,57 mmol), *N,N*-disopropiletilamina (1,95 g, 15,2 mmol), sal de HCl de 5-bromoisindolina (1,18 g, 5,05 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₈H₂₀BrN₄O [M+H]⁺: 387, 389 (1:1), encontrado 387, 389 (1:1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,29-7,14 (m, 1H), 5,30 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 5,02 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 3,76-3,74 (m, 4H), 1,74-1,72 (m, 6H).

Intermedio 152

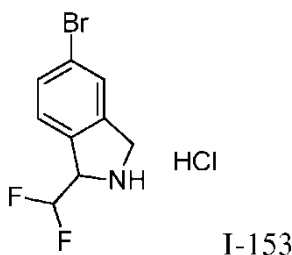
(5-Bromoisindolin-2-il)(piperidin-1-il)metanona



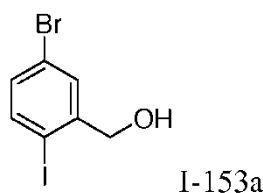
En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se pusieron clorhidrato de 5-bromoisindolina (5,0 g, 21 mmol) y piperidina (2,72 g, 32,0 mmol) en DCM (300 ml). Se añadió trifosgeno (3,16 g, 10,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, después se añadió piperidina (2,72 g, 32,0 mmol) en la solución a 0 °C y se agitó durante 40 min. La mezcla se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (19:1) para proporcionar (5-bromoisindolin-2-il)(piperidin-1-il)metanona. EMBR (IEN) calc. para $C_{14}H_{18}BrN_2O$ $[M+H]^+$: 309, 311 (1:1), encontrado 309, 311 (1:1).

Intermedio 153

Sal de HCl de 5-bromo-1-(difluorometil)isoindolina

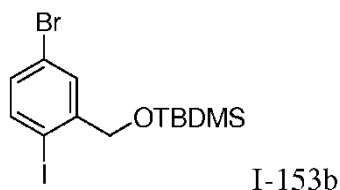


Etapla 1: (5-Bromo-2-yodofenil)metanol



Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con una solución de ácido 5-bromo-2-yodobenzoico (15,0 g, 45,9 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml), después se añadió gota a gota borano-tetrahidrofurano (459 ml, 0,460 mol, 1,0 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se interrumpió mediante la adición de agua (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 4,54 (s, 2H).

Etapla 2: (5-Bromo-2-yodobencil)oxi)(*terc*-butil)dimetilsilano

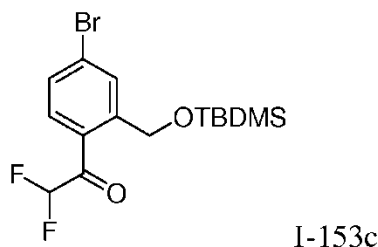


En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 1 l se combinaron (5-bromo-2-yodofenil)metanol (14,0 g, 44,7 mmol) y 1*H*-imidazol (6,09 g, 89,0 mmol) con diclorometano (150 ml). Después, se añadió gota a gota *terc*-butilclorodimetilsilano (10,1 g, 67,1 mmol) a 0-4 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se añadió agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67- 7,62 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,20 (s, 6H).

5

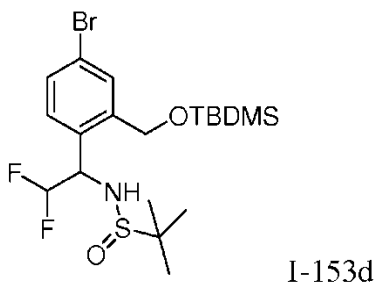
Etapas 3: 1-(4-Bromo-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-2,2-difluoroetanona



- 10 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml se cargó en una atmósfera de nitrógeno con una solución de ((5-bromo-2-yodobencil)oxi)(*tert*-butildimetilsilano (12,0 g, 28,1 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml). Se añadió gota a gota butil-litio (11,2 ml, 28,1 mmol, 2,5 M en tetrahidrofurano) durante 1 hora a -78 °C, después se añadió 2,2-difluoroacetato de etilo (5,23 g, 42,1 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas más, después se interrumpió con agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas
- 15 combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59-7,56 (m, 1 H), 6,40-6,13 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,17 (s, 6H).

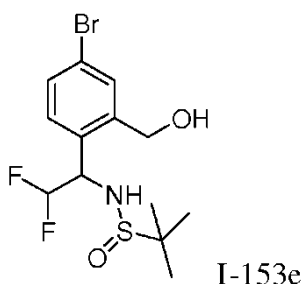
Etapas 4: *N*-(1-(4-Bromo-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-2,2-difluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

20



- Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó a temperatura ambiente con THF (120 ml), 1-(4-bromo-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-2,2-difluoroetanona (10,0 g, 26,4 mmol),
- 25 2-metilpropano-2-sulfinamida (4,79 g, 39,5 mmol) y tetraetoxititanio (12,0 g, 52,7 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas, después se añadió borohidruro sódico (3,01 g, 79,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más, después se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). La reacción inactivada se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EMBR (IEN) calc. para C₁₉H₃₃BrF₂NO₂SSi [M+H]⁺: 484, 486 (1:1), encontrado 484, 486 (1:1).
- 30

Etapas 5: *N*-(1-(4-Bromo-2-(hidroximetil)fenil)-2,2-difluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



35

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con *N*-(1-(4-bromo-2-(((*tert*- butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-2,2-difluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (12,00 g, 24,77 mmol), una solución en THF de fluoruro de tetrabutilamonio (49,5 ml, 49,5 mmol) y THF (150 ml). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas, después se lavó con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El

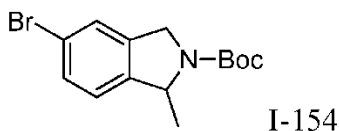
filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (200:1) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para $C_{13}H_{19}BrF_2NO_2S$ $[M+H]^+$: 370, 372 (1:1), encontrado 370, 372 (1:1).

5 Etapa 6: Sal de HCl de 5-bromo-1-(difluorometil)isoindolina

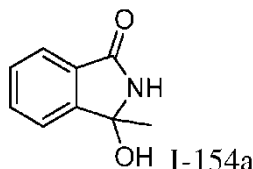
Se combinaron *N*-(1-(4-bromo-2-(hidroximetil)fenil)-2,2-difluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0,50 g, 1,4 mmol) y cloruro de tionilo (0,41 ml, 5,6 mmol) a temperatura ambiente con diclorometano (5 ml). La reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 horas y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en hidróxido sódico acuoso (5,0 M, 5,0 ml, 25 mmol) e isopropanol (5 ml). Después, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica separada se trató con ácido clorhídrico concentrado (12,0 M, 0,2 ml) y sucedió la precipitación. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar la sal de ácido clorhídrico del compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para $C_9H_9BrF_2N$ $[M+H]^+$: 248, 250 (1:1), encontrado 248, 250 (1:1).

15 Intermedio 154

5-Bromo-1-metilisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

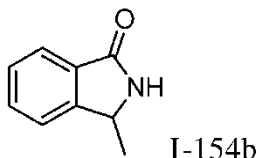


20 Etapa 1: 3-Hidroxi-3-metilisoindolin-1-ona



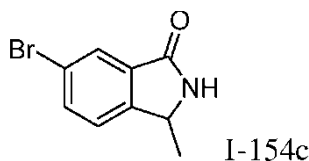
En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso isoindolin-1,3-diona (10,00 g, 68,03 mmol) en diclorometano (300 ml). A esta solución se añadió gota a gota yoduro de metilmagnesio (100 ml, 2,0 M en éter, 0,200 mol) en un baño de hielo/agua. Después de agitar durante 5 h, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-hidroxi-3-metilisoindolin-1-ona. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (a, 1H), 7,62-7,56 (m, 3H), 7,49-7,44 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 1,59 (s, 3H).

Etapa 2: 3-Metilisoindolin-1-ona



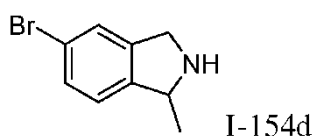
En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-hidroxi-3-metilisoindolin-1-ona (5,70 g, 35,0 mmol) en diclorometano (100 ml). Se añadieron gota a gota trietilsilano (40,6 g, 0,350 mol) y complejo de trifluoroborano-éter (28 ml) respectivamente a -15 °C. La solución resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado (40 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20-50 % en éter de petróleo para proporcionar 3-metilisoindolin-1-ona. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (s a, 1H), 7,83-7,58 (m, 3H), 7,50-7,43 (m, 1H), 4,65-4,58 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapa 3: 6-Bromo-3-metilisoindolin-1-ona



En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se pusieron tricloruro de aluminio (4,98 g, 37,7 mmol) y una solución de 3-metilisoindolin-1-ona (2,20 g, 15,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml). Se añadió gota a gota bromo (1,00 ml, 19,74 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con tiosulfato sódico acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/petróleo (1:1). El residuo se trituró con éter para dar 6-bromo-3-metilisoindolin-1-ona. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,73-4,68 (m, 1H), 1,53 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapas 4: 5-Bromo-1-metilisoindolina



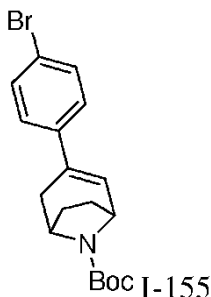
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se pusieron 6-bromo-3-metilisoindolin-1-ona (0,80 g, 3,5 mmol), borohidruro sódico (1,21 g, 31,8 mmol) y THF (40 ml). Se añadió gota a gota complejo de trifluoroborano-éter (6,02 g, 42,4 mmol) en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 16 h a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con agua (80 ml). Se añadió hidróxido sódico acuoso (5,0 M) para ajustar el pH = 10. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en ácido clorhídrico (6,0 M, 60 ml), seguido de la adición de tolueno (30 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 10 min y se enfrió a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y el pH se ajustó a 10 con hidróxido sódico acuoso (5,0 M), después se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 5-bromo-1-metilisoindolina. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45-7,37 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,28-4,16 (m, 2H), 2,31 (s, 1H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapas 5: 5-Bromo-1-metilisoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo

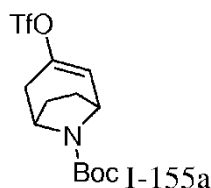
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se pusieron 5-bromo-1-metilisoindolina (0,45 g, 2,1 mmol), diclorometano (30 ml), trietilamina (0,43 g, 4,3 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,93 g, 4,2 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/petróleo (1:10) para proporcionar 5-bromo-1-metilisoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,38 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 1H), 5,13-4,92 (m, 1H), 4,82-4,58 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 12H).

Intermedio 155

3-(4-Bromofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo



Etapas 1: 3-(((Trifluorometil)sulfonyl)oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo



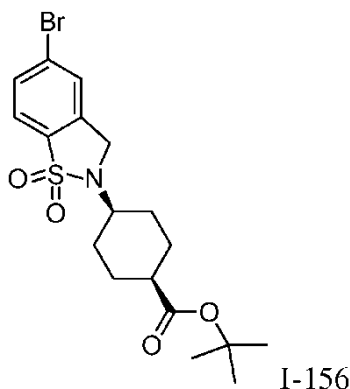
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml se puso una solución de 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de (1*R*,5*S*)-*tert*-butilo (5,00 g, 22,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en tetrahidrofurano, 26,6 ml, 26,6 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Después, se añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (9,51 g, 26,6 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 16 h más a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (5:100) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₃H₁₉F₃NO₅S [M+H]⁺: 358, encontrado 358; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,08 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,59-4,33 (m, 2H), 3,12-2,94 (m, 1H), 2,31-2,13 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 3H), 1,79-1,63 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

15 Etapa 2: 3-(4-Bromofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo

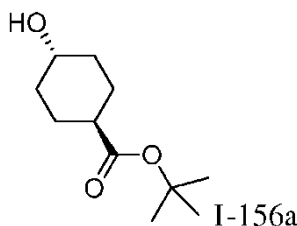
Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml se cargó con 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g, 1,1 mmol), ácido (4-bromofenil)borónico (0,25 g, 1,3 mmol), aducto de dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (77 mg, 0,11 mmol), fosfato potásico (0,27 g, 1,3 mmol) y DMF (8 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas, después se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₈H₂₃BrNO₂ [M+H]⁺: 365, 367 (1:1), encontrado 365, 367 (1:1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,43 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,52-4,48 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,28-1,92 (m, 4H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Intermedio 156

30 (1*S*,4*S*)-4-(5-Bromo-1,1-dioxidobenzo[d]isotiazol-2(3*H*)-il)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo



35 Etapa 1: (1*R*,4*R*)-4-Hidroxiciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo

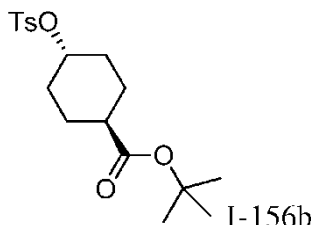


La solución en tolueno (20 ml) de ácido (1*R*,4*R*)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (0,50 g, 3,5 mmol) y 1,1-di-*tert*-butoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (2,12 g, 10,4 mmol) se calentó a 90 °C durante 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de NaOH (4,0 M, 50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con

EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH acuoso saturado (2 x 50 ml), seguido de salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto del título en bruto. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,88-3,85 (m, 1H), 2,31-2,26 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,25-1,22 (m, 4H).

5

Etapla 2: (1R,4R)-4-(tosiloxi)ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo



- 10 Se combinaron 4-hidroxyciclohexanocarboxilato de (1R,4R)-*terc*-butilo (0,70 g, 2,1 mmol), *N,N*-dimetilaminopiridina (3,0 mg, 0,021 mmol), trietilamina (424 mg, 4,19 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (0,48 g, 2,5 mmol) con DCM (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml, en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas, después se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las
- 15 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,41-4,36 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,16-2,14 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 4H), 1,51-1,45 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

Etapla 3: (1S,4S)-4-(5-Bromo-1,1-dioxidobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo

20

En un matraz de fondo redondo de 8 ml se pusieron 1,1-dióxido de 5-bromo-2,3-dihidrobencodisotiazol (50 mg, 0,20 mmol), 2-metilpropan-2-olato potásico (45 mg, 0,40 mmol) y (1R,4R)-4-(tosiloxi)ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo (86 mg, 0,24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,50 ml) y benceno (0,50 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se

25 lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC prep. (5:1 de éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₈H₂₅BrNO₄S [M+H]⁺: 430, 432 (1:1), encontrado 430, 432 (1:1); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,66 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,73-3,70 (m, 1H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,96-1,91 (m, 4H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,58 (s, 9H).

30

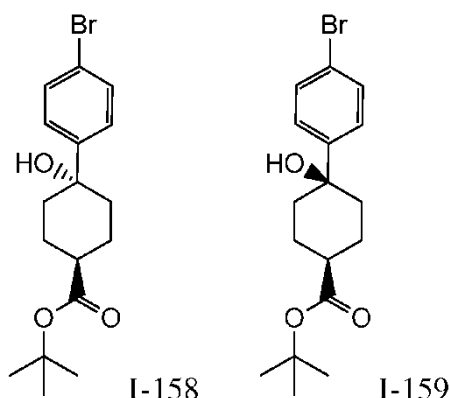
La Tabla 34 desvela un Intermedio que se preparó de una manera análoga a la del Intermedio 156.

Tabla 34.

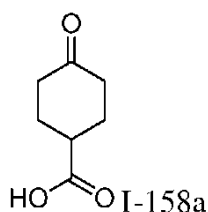
Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
1-157		4-(5-Bromo-1,1-dioxidobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)-ciclohexanocarboxilato de (1R,4R)- <i>terc</i> -butilo	Calc. 430, 432 (1:1), encontrado 430, 432(1:1)

35 Intermedios 158 y 159

(1S,4S y 1R,4R)-4-(4-bromofenil)-4-hidroxyciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo y (1R,4S y 1S,4R)-4-(4-bromofenil)-4-hidroxyciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo

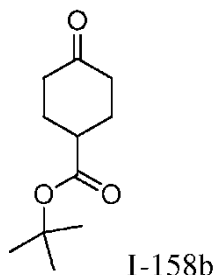


Etapa 1: Ácido 4-oxociclohexanocarboxílico



A una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (11,0 g, 64,6 mmol) en etanol (80 ml) se añadió una solución de NaOH (2,58 g, 64,6 mmol) en agua (40 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se acidificó a pH =1-3 con HCl (4,0 M). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto. EMBR (IEN) calc. para C₇H₁₁O₃ [M+H]⁺: 143, encontrado 143.

Etapa 2: 4-Oxociclohexanocarboxilato de terc-butilo



Una solución de ácido 4-oxociclohexanocarboxílico (8,0 g, 0,040 mol), 4- dimetilamipiridina (6,88 g, 56,3 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (26,1 ml, 113 mmol) en alcohol *terc*-butilo (80 ml) se calentó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío, y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (15:1) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₁H₁₉O₃ [M+H]⁺: 199, encontrado 199.

Etapa 3: (1S,4S y 1R,4R)-4-(4-bromofenil)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo y (1S,4R y 1R,4S)-4-(4-bromofenil)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 1-bromo-4-yodobenceno (5,00 g, 17,7 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) enfriada a -78 °C se añadió gota a gota butil-litio (8,48 ml, 21,2 mmol, 2,0 M en THE) durante 5 min. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, después se añadió gota a gota 4-oxociclohexanocarboxilato de *terc*-butilo (2,80 g, 14,1 mmol). La reacción se mantuvo a -78 °C durante una hora más, después se interrumpió con agua (10 ml). La reacción inactivada se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1) para proporcionar el compuesto del título racémico. Los diastereómeros se separaron por HPLC accionada por masas de fase inversa (XBridge RP18; acetonitrilo al 38-70 %/agua que contenía 0,05 % de amoniaco) para proporcionar los compuestos del título (1S,4R y 1R,4R)-4-(4-bromofenil)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo (I-156). EMBR (IEN) calc. para C₁₇H₂₄BrO₃

[M+H]⁺: 355, 357 (1:1), encontrado 355, 357 (1:1); ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,94 (s, 1H), 2,55- 2,52 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 4H), 1,74-1,72 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,41 (s, 9H) y (1*S*,4*R* y 1*R*,4*S*)-4-(4-bromofenil)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo (I-157). EMBR (IEN) calc. para C₁₇H₂₄BrO₃ [M+H]⁺: 355, 357 (1:1), encontrado 355, 357 (1:1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,90 (s, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 1,84-1,62 (m, 8H), 1,43 (s, 9H).

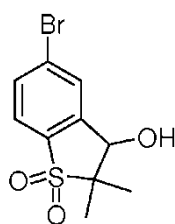
La Tabla 35 desvela Intermedios que se prepararon de una manera análoga a la de los Intermedios 158 y 159.

Tabla 35.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
1-160		(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> y 1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-bromofenil)-4-hidroxiciclohexano-carboxilato de etilo	Calc. 327, 329(1:1), encontrado 327, 329 (1:1)
1-161		(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> y 1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-bromofenil)-4-hidroxiciclohexano-carboxilato de etilo	Calc. 327, 329(1:1), encontrado 327, 329 (1:1)

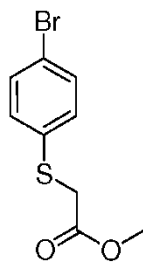
Intermedio 162

1,1-Dióxido de bromo-3-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno



I-162

Etapas 1: 2-((4-Bromofenil)tio)acetato de metilo

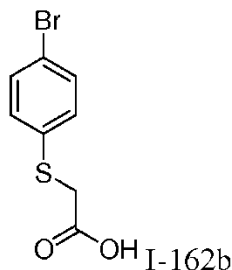


I-162a

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se pusieron 4-bromobenzenotiol (5,00 g, 26,4 mmol), 2-bromoacetato de metilo (6,07 g, 39,7 mmol), trietilamina (7,37 ml, 52,9 mmol) y tetrahidrofurano (130 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 horas y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml), después se extrajo con

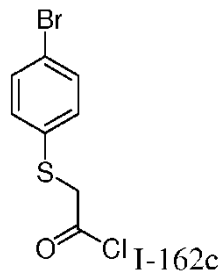
acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto. CGEM (EN) calc. para $C_9H_9BrO_2S$ $[M]^+$: 260, 262 (1:1), encontrado 260, 262 (1:1).

5 Etapa 2: Ácido 2-((4-bromofenil)tio)acético



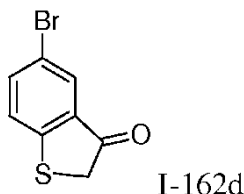
10 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se pusieron 2-((4-bromofenil)tio)acetato de metilo (7,40 g, 28,3 mmol), hidróxido sódico (2,26 g, 56,6 mmol) en metanol (200 ml) y agua (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentró al vacío. Se añadió agua (100 ml), seguido de ácido clorhídrico (6,0 M) hasta pH = 5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto. CGEM (EN) calc. para $C_8H_7BrO_2S$ $[M]^+$: 246, 248 (1:1), encontrado 246, 248 (1:1).

15 Etapa 3: Cloruro de 2-((4-bromofenil)tio)acetilo



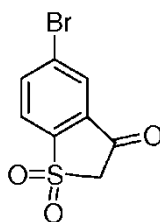
20 Una solución de ácido 2-((4-bromofenil)tio)acético (6,20 g, 25,1 mmol) en cloruro de tionilo (150 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora, después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Etapa 4: 5-Bromobenzo[b]tiofen-3(2H)-ona



30 Se añadió gota a gota cloruro de 2-((4-bromofenil)tio)acetilo (21 g, 79 mmol) a una suspensión de cloruro de aluminio (13,7 g, 103 mmol) en 1,2-dicloroetano (150 ml) a 0-4 °C. La mezcla se calentó y se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico (1,5 M, 150 ml), después se extrajo con 1,2-dicloroetano (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30) para proporcionar el compuesto del título. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H).

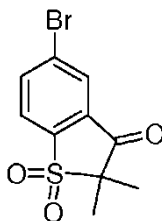
35 Etapa 5: 1,1-Dióxido de 5-bromobenzo[b]tiofen-3(2H)-ona



I-162e

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se puso 5-bromobenzo[*b*]tiofen-3(2H)-ona (10,0 g, 43,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 ml) a 0-4 °C, seguido de ácido 3-clorobenzoperoxoico (22,6 g, 131 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se añadieron bicarbonato sódico saturado (150 ml) y agua (200 ml). La mezcla se extrajo con 1,2-dicloroetano (3 x 500 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H).

Etapla 6: 1,1-Dióxido de 5-bromo-2,2-dimetilbenzo[*b*]tiofen-3(2H)-ona



I-162f

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron 1,1-dióxido de 5-bromobenzo[*b*]tiofen-3(2H)-ona (0,51 g, 1,9 mmol), yodometano (0,69 g, 4,9 mmol) y 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (0,73 ml, 4,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30) para proporcionar el compuesto del título. CGEM (EN) calc. para C₁₀H₉BrO₃S [M]⁺: 288, 290 (1:1), encontrado 288, 290 (1:1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,65 (s, 6H).

Etapla 7: 1,1-Dióxido de bromo-3-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 1,1-dióxido de 5-bromo-2,2- dimetilbenzo[*b*]tiofen-3 (2H)-ona (0,60 g, 2,1 mmol) en metanol (20 ml), después se añadió borohidruro sódico (0,450 g, 10,4 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, después se interrumpió con agua (2 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85-7,80 (m, 3H), 6,62 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

La Tabla 36 desvela los Intermedios que se prepararon de una manera análoga a la del Intermedio 162, usando el electrófilo adecuado.

Tabla 36.

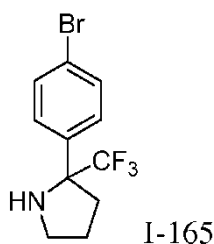
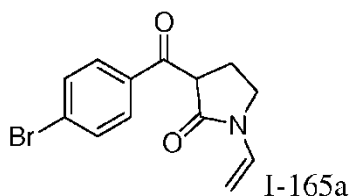
Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	RMN ¹ H
1-163		1,1-Dióxido de 5-bromo-3-hidroxi-3H-espiro [benzo[<i>b</i>]tiofeno-2,1'-ciclohexano]	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,78-7,74 (m, 3H), 6,43 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 5,96 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 1,98-1,96 (m, 2H), 1,69-1,41 (m, 8H).

1-164		1,1-Dióxido de 5-bromo-3-hidroxi- 2',3',5',6'-tetrahidro-3H-espiro [benzo[b]tiofeno-2,4'-pirano]	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,78-7,64 (m, 3H), 4,96 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 3,98-3,80 (m, 4H), 2,27-2,03 (m, 4H).
-------	--	---	---

Intermedio 165

(R y S)-2-(4-Bromofenil)-2-(trifluorometil)pirrolidina

5

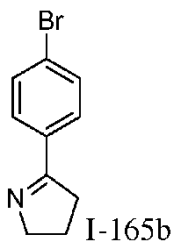
Etapa 1: 3-(4-Bromobenzoil)-1-vinilpirrolidin-2-ona

10

Se añadió *tert*-butoxido potásico (6,26 g, 55,8 mmol) a una solución de 1-vinilpirrolidin-2-ona (6,20 g, 55,8 mmol) y 4-bromobenzoylato de metilo (10,00 g, 46,50 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió agua (200 ml) y el pH se ajustó a 7 con ácido clorhídrico (1,0 M). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-25 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₃H₁₃BrNO₂ [M+H]⁺: 294, 296 (1:1), encontrado 294, 296 (1:1); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,06-6,97 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 3H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H).

15

20

Etapa 2: 5-(4-Bromofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol

25

Una suspensión de 3-(4-bromobenzoyl)-1-vinilpirrolidin-2-ona (5,0 g, 17,0 mmol) en HCl (8,0 M, 20,0 ml, 160 mmol) se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa acuosa se basificó a pH = 13 con NaOH (solución acuosa al 15 %) y se extrajo con DCM (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-25 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₀H₁₁BrN [M+H]⁺: 224, 226 (1:1), encontrado 224, 226 (1:1); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,74-7,69 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 2H), 4,09-4,02 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H).

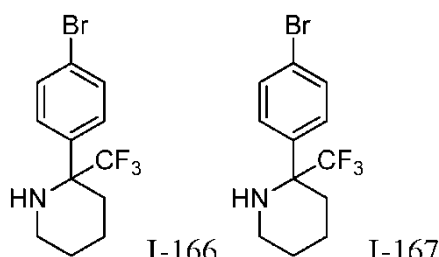
30

Etapa 3: (S y R)-2-(4-Bromofenil)-2-(trifluorometil)pirrolidina

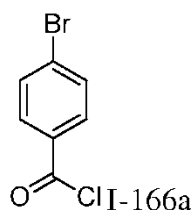
A una solución enfriada con hielo de 5-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (0,80 g, 3,6 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,67 g, 4,5 mmol), hidrogenofluoruro potásico (0,84 g, 11 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (5,08 g, 35,7 mmol) sucesivamente a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas, después se añadió NaHCO₃ acuoso saturado se añadió hasta pH > 7. La solución se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con DCM al 0-20 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₁H₁₂BrF₃N [M+H]⁺: 294, 296 (1:1), encontrado 294, 296 (1:1); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 1H).

Intermedios 166 y 167

(R o S)-2-(4-Bromofenil)-2-(trifluorometil)piperidina y (R o S)-2-(4-Bromofenil)-2-(trifluorometil)piperidina

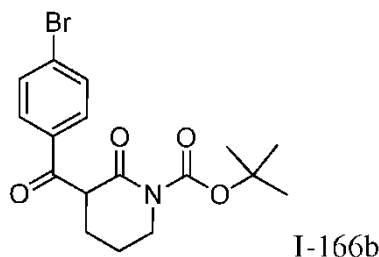


Etapas 1: Cloruro de 4-bromobenzóilo



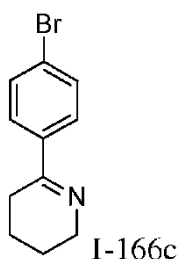
Una solución de ácido 4-bromobenzoico (10,0 g, 49,7 mmol) en dicloruro sulfuroso (59 g, 0,50 mol) se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2: 3-(4-Bromobenzóilo)-2-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 2,11 ml, 2,11 mmol) a una solución de 2-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,20 g, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a - 78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 10 min, después se añadió cloruro de 4-bromobenzóilo (0,22 g, 1,0 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, después se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). La reacción inactivada se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-1 % en éter de petróleo para proporcionar 3-(4-bromobenzóilo)-2-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. EMBR (IEN) calc. para: C₇H₂₁BrNO₄ [M+H]⁺: 382, 384 (1:1), encontrado 382, 384 (1:1).

Etapas 3: 6-(4-Bromofenil)-2,3,4,5-tetrahidropiridina



Se combinó 3-(4-bromobenzoyl)-2-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,00 g, 5,23 mmol) con HCl (8,0 M, 43,6 ml, 0,520 mol) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después, la reacción se vertió en Na₂CO₃ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-1 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para: C₁₁H₁₃BrN [M+H]⁺: 238, 240 (1:1), encontrado 238, 240 (1:1).

Etapla 4: (R o S)-2-(4-Bromofenil)-2-(trifluorometil)piperidina y (R o S)-2-(4-Bromofenil)-2-(trifluorometil)piperidina

A una solución de 6-(4-bromofenil)-2,3,4,5-tetrahidropiridina (1,0 g, 4,2 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadieron sucesivamente ácido trifluorometanosulfónico (3,30 g, 22,0 mmol), hidrogenofluoruro potásico (3,94 g, 50,4 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (5,97 g, 42,0 mmol) a 0-4 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después, la reacción se interrumpió con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml), seguido de la extracción con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con DCM al 0-1 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título racémico. Después, los compuestos del título se separaron por SFC quiral, siguiendo el siguiente procedimiento:

Columna utilizada: Chiralpak IA, 2 x 25 cm

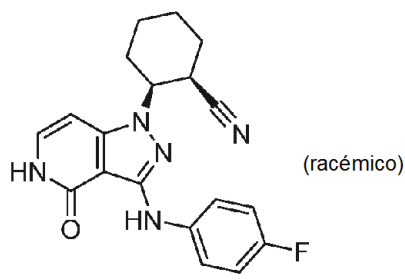
Fase móvil: iPrOH al 15 % en CO₂

Pico A (I-166): (R o S)-2-(4-Bromofenil)-2-(trifluorometil)piperidina. Tr = 4,74 min. EMBR (IEN) calc. para C₁₂H₁₄BrF₃N [M+H]⁺: 308, 310 (1:1), encontrado 308, 310 (1:1).

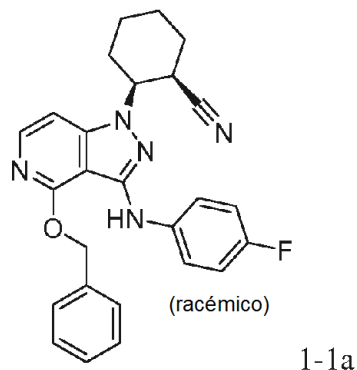
Pico B (1-167): (R o S)-2-(4-Bromofenil)-2-(trifluorometil)piperidina. Tr = 5,48 min. EMBR (IEN) calc. para C₁₂H₁₄BrF₃N [M+H]⁺: 308, 310 (1:1), encontrado 308, 310 (1:1).

Ejemplo 1-1

(*cis*)-2-{3-[(4-Fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}ciclohexanocarbonitrilo (racemato)



Etapla 1: *cis*-2-(4-(Benciloxi)-3-((4-fluorofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (racémico)



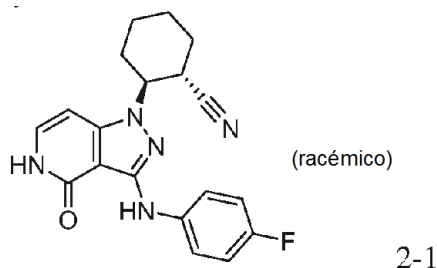
Un vial se cargó con (*cis*)-2-[3-amino-4-(benciloxi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo (1-2; 24 mg; 0,069 mmol), di-*tert*-butil(2',4',6'- triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (20 mg, 0,041 mmol), Pd₂(dba)₃ (13 mg, 0,014 mmol) y acetato potásico (17 mg, 0,17 mmol). Se añadieron 2-propanol (0,75 ml) y 4-bromofluorobenceno (19 µl, 0,17 mmol) y la mezcla se roció con N₂. Después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C durante 2,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (10 ml), seguido de salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos) seguido de purificación adicional por cromatografía preparativa de capa fina (acetona al 20 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (racémico). EMBR (IEN) calc. para C₂₆H₂₅FN₅O [M+H]⁺: 442, encontrado 442.

Etapla 2: (*cis*)-2-[3-[(4-Fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo (racemato)

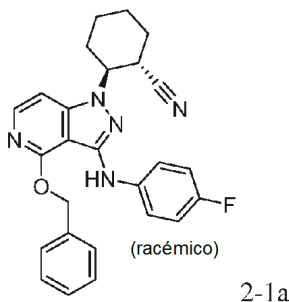
A una solución de *cis*-2-(4-(benciloxi)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (racémico) (25 mg, 0,057 mmol) en EtOAc (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió Pd al 10 %/C (10 mg). La reacción se puso en una atmósfera de H₂ (globo) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. El globo de H₂ se retiró y se añadieron EtOH (2 ml) y MeOH (2 ml). La mezcla se sometió a ultrasonidos durante varios minutos y después el catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC accionada por masas de fase inversa (C-18; acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %). La liofilización de las fracciones que contenían el producto deseado proporcionó el compuesto del título (racemato). EMBR (IEN) calc. para C₁₉H₁₉FN₅O [M+H]⁺: 352, encontrado 352. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,06 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,45-1,58 (m, 2H).

Ejemplo 2-1

(*trans*)-2-[3-[(4-Fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo (racemato)



Etapla 1: (*trans*)-2-(4-(Benciloxi)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (racémico)



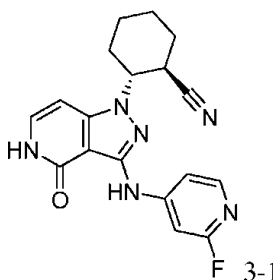
Un vial se cargó con (*trans*)-2-[3-amino-4-(benciloxi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo (1-3; 36,0 mg; 0,104 mmol), di-*tert*-butil(2',4',6'- triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (30 mg, 0,062 mmol), Pd₂(dba)₃ (19 mg, 0,021 mmol) y acetato potásico (25 mg, 0,26 mmol). Se añadieron 2-propanol (1,0 ml) y 4-bromofluorobenceno (28 µl, 0,26 mmol) y la mezcla se roció con N₂. Después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C durante 2,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título (racémico). EMBR (IEN) calc. para C₂₆H₂₅FN₅O [M+H]⁺: 442, encontrado 442.

Etapla 2: (*trans*)-2-[3-[(4-Fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo (racemato)

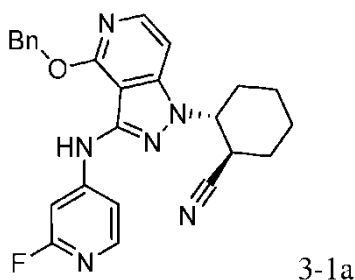
A una solución de (*trans*)-2-(4-(benciloxi)-3-((4-fluorofenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (racémico) (45 mg, 0,057 mmol) en EtOAc (4 ml) se añadió EtOH (1 ml) y Pd al 10 %/C (10 mg). La reacción se puso en una atmósfera de H₂ (globo) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se retiró el globo de H₂ y el catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC accionada por masas de fase inversa (C-18; acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de TFA). La liofilización de las fracciones que contenían el producto deseado proporcionó el compuesto del título (racemato). EMBR (IEN) calc. para C₁₉H₁₉FN₅O [M+H]⁺: 352, encontrado 352. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,05 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 7,2, 6,0 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,68-1,87 (m, 5H), 1,45 (m, 1H), 1,33 (m, 1H).

Ejemplo 3-1

(1*R*,2*R*)-2-{3-[(2-Fluoropiridin-4-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo



Etapla 1: (1*R*,2*R*)-2-(4-(Benciloxi)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo



Un vial se cargó con (1*R*,2*R*)-2-[3-amino-4-(benciloxi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo (1-4; 28 mg; 0,082 mmol), di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (24 mg, 0,049 mmol), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,016 mmol), 4-bromo-2-fluoropiridina (36,1 mg, 0,205 mmol) y acetato potásico (20,1 mg, 0,205 mmol). Se añadió 2-propanol (1,0 ml) y la mezcla se roció con N₂. Después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C durante 2,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos) seguido de purificación adicional por cromatografía preparativa de capa fina (acetona al 25 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₂₅H₂₄FN₆O [M+H]⁺: 443, encontrado 443. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,41-1,55 (m, 2H).

Etapla 2: (1*R*,2*R*)-2-{3-[(2-Fluoropiridin-4-il)aminol]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo

A una solución de (1*R*,2*R*)-2-(4-(benciloxi)-3-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (33 mg, 0,074 mmol) en EtOAc (3 ml) se añadió EtOH (0,5 ml) y Pd al 10 %/C (10 mg). La reacción se puso en una atmósfera de H₂ (globo) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el globo de H₂ se retiró y el catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₈H₁₈FN₅O [M+H]⁺: 353, encontrado 353. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,2 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,67-1,92 (m, 5H), 1,46 (m, 1H), 1,34 (m, 1H).

La Tabla 37 desvela Ejemplos que se prepararon de manera análoga al Ejemplo 3-1, partiendo del carbonitrilo enantiopuro adecuado. En casos seleccionados, el procedimiento general se modificó para utilizar como alternativa

entre 1,75-2,7 equivalentes de base de K_3PO_4 o KOAc y/o 0,11 %mol metanosulfonato de [(2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (*t*-BuXPhos Pd G3) y/o 1,2-1,4 equivalentes del compañero de acoplamiento de bromuro de arilo a aproximadamente 0,1 M en *t*-amilalcohol, a 70-90 °C. En casos seleccionados, la reacción de hidrogenólisis se realizó usando EtOAc, MeOH o THF como disolvente.

5

Tabla 37.

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
3-2		(1S,2S)-2-{3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 353, encontrado 353
3-3		(1R,2R)-2-(4-oxo-3-((4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)metil)fenil)-amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 481, encontrado 481
3-4		(1R,2R)-2-(3-([4-(metilsulfonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 412, encontrado 412
3-5		(1S,2S)-2-(3-([4-(metilsulfonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 412, encontrado 412
3-6		4-((1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	Calc. 441, encontrado 441

3-7		4-((1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)benzenosulfonamida	Calc. 413, encontrado 413
3-8		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-[(1R o 1S))-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico A mediante separación de SFC de compuesto final de piridona, AD-H, MeOH al 25 % en CO ₂ , Tr = 2,9 min)	Calc. 432, encontrado 432
3-9		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-[(1S o 1R))-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil)-amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico B mediante separación de SFC de compuesto final de piridona, AD-H, MeOH al 25 % en CO ₂ , Tr = 6,59 min)	Calc. 432, encontrado 432
3-10		(1S,2S)-2-(4-oxo-3-([1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 471, encontrado 471
3-11		2-[3-((1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida	Calc. 471, encontrado 471

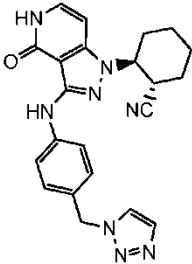
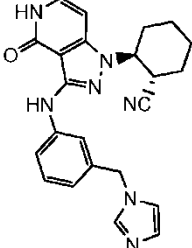
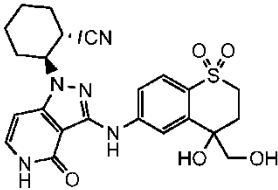
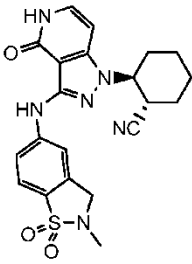
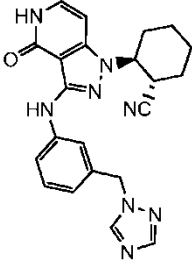
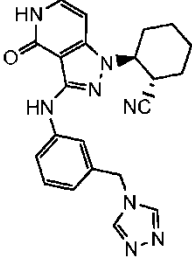
3-12		<i>N</i> -[3-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]-piridin-3-il}amino)bencil]-1,3-oxazol-5-carboxamida	Calc. 458, encontrado 458
3-13		<i>N</i> -[3-({1-[(1R,2R)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]-piridin-3-il}amino)bencil]-1,3-oxazol-5-carboxamida	Calc. 458, encontrado 458
3-14		<i>N</i> -[3-({1-[(1R,2R)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]-piridin-3-il}amino)bencil]pirimidin-2-carboxamida	Calc. 469, encontrado 469
3-15		2-[3-({1-[(1R,2R)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]-piridin-3-il}amino)fenil]- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetamida	Calc. 471, encontrado 471
3-16		[3-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)bencil] carbamato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 463, encontrado 463
3-17		<i>N</i> -[3-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]-piridin-3-il}amino)bencil]pirimidin-2-carboxamida	Calc. 469, encontrado 469
3-18		4-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]-piridin-3-il}amino)- <i>N</i> -(1-metiletil)bencenosulfonamida	Calc. 455, encontrado 455

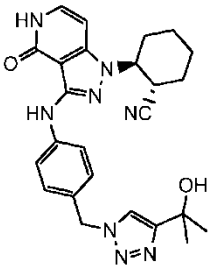
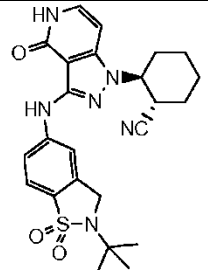
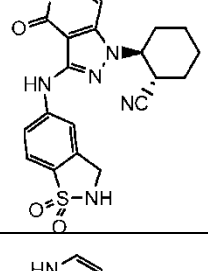
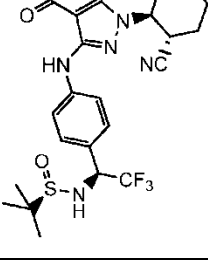
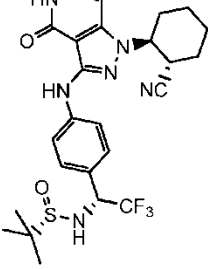
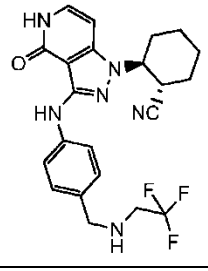
3-19		<i>N</i> -bencil-4-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)bencenosulfonamida	Calc. 503, encontrado 503
3-20		4-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)bencenosulfonamida	Calc. 467, encontrado 467
3-21		4-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)- <i>N</i> -(2-metoxietil)bencenosulfonamida	Calc. 471, encontrado 471
3-22		4-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)- <i>N</i> -ciclohexilbencenosulfonamida	Calc. 495, encontrado 495
3-23		(1S,2S)-2-(4-oxo-3-({4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil}amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 481, encontrado 481
3-24		(1S,2S)-2-(3-({4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 483, encontrado 483
3-25		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-(fenilamino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 334, encontrado 334

3-26		(1S,2S)-2-(4-oxo-3-([3-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmetil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 415, encontrado 415
3-27		(1S,2S)-2-(3-([3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 445, encontrado 445
3-28		(1S,2S)-2-(4-oxo-3-([3-(2H-1,2,3-triazol-2-ylmetil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 415, encontrado 415
3-29		N-[4-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)bencil]-1,3-oxazol-5-carboxamida	Calc. 458, encontrado 458
3-30		N-[4-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)bencil]pirimidin-2-carboxamida	Calc. 469, encontrado 469
3-31		(1S,2S)-2-(3-([3-(1-hidroxietil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 378, encontrado 378
3-32		[4-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)bencil]carbamato de terc-butilo	Calc. 463, encontrado 463

3-33		(1S,2S)-2-(3-((3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 433, encontrado 433
3-34		(1S,2S)-2-[3-((3-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 391, encontrado 391
3-35		[5-((1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-2-fluorobencil]-carbamato de terc-butilo	Calc. 481, encontrado 425 [M- tBu]
3-36		[3-((1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-5-fluorobencil]-carbamato de terc-butilo	Calc. 481, encontrado 425 [M- tBu]
3-37		(1S,2S)-2-[3-((3-((4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 429, encontrado 429
3-38		(1S,2S)-2-(4-oxo-3-((3-((2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 448, encontrado 448
3-39		(1S,2S)-2-(4-oxo-3-((3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 445, encontrado 445

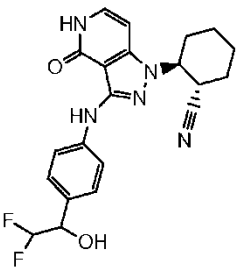
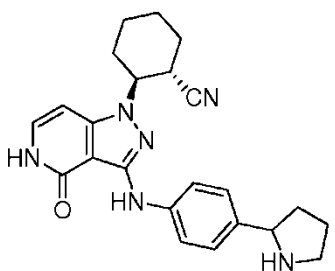
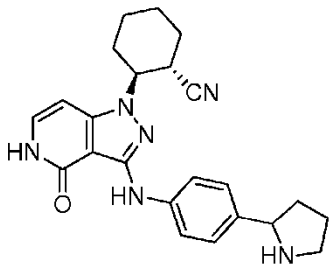
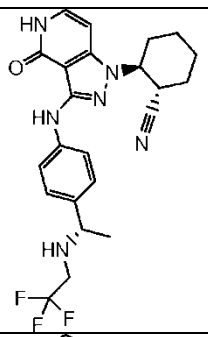
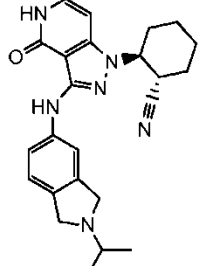
3-40		<i>N</i> -[5-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)-2-(dimetilsulfamoi)-bencil]acetamida	Calc. 512, encontrado 512
3-41		<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-[3-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-2-metilpropano-2-sulfinamida (a partir de I-65)	Calc. 535, encontrado 535
3-42		<i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[3-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-2-metilpropano-2-sulfinamida (a partir de I-66)	Calc. 535, encontrado 535
3-43		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-oxo-3-{[3-(1 <i>H</i> -pirazol-1-ilmetil)fenil]amino}-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 414, encontrado 414
3-44		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-oxo-3-{[4-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)fenil]amino}-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 431, encontrado 431
3-45		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-oxo-3-{[4-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-ilmetil)fenil]amino}-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 415, encontrado 415

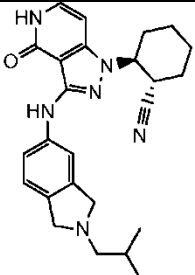
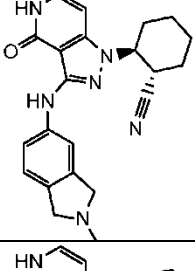
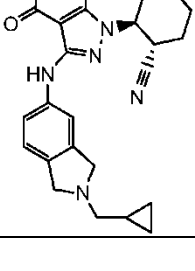
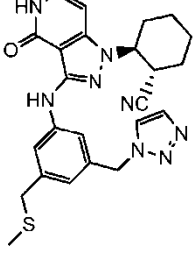
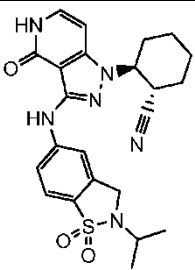
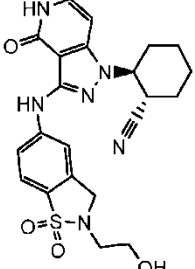
3-46		(1S,2S)-2-(4-oxo-3-([4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmetil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 415, encontrado 415
3-47		(1S,2S)-2-(3-([3-(1H-imidazol-1-ylmetil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 414, encontrado 414
3-48		(1S,2S)-2-(3-([4-hidroxi-4-(hidroximetil)-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-tiocromen-6-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 484, encontrado 484
3-49		(1S,2S)-2-(3-([2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 439, encontrado 439
3-50		(1S,2S)-2-(4-oxo-3-([3-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 415, encontrado 415
3-51		(1S,2S)-2-(4-oxo-3-([3-(4H-1,2,4-triazol-4-ylmetil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 415, encontrado 415

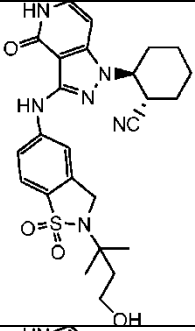
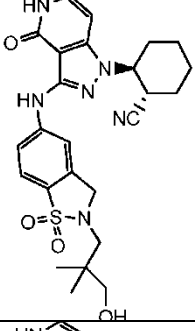
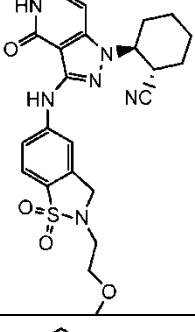
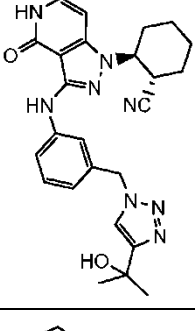
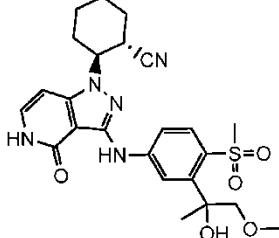
3-52		(1S,2S)-2-{3-[(4-{[(4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 473, encontrado 473
3-53		(1S,2S)-2-{3-[(2- <i>terc</i> -butil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 481, encontrado 425 [M- tBu]
3-54		(1S,2S)-2-{3-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 425, encontrado 425
3-55		<i>N</i> -{(1S)-1-[4-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino}fenil)-2,2,2-trifluoroetil]-2-metilpropano-2-sulfinaida (a partir de I-68)	Calc. 535, encontrado 535
3-56		<i>N</i> -{(1R)-1-[4-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino}fenil)-2,2,2-trifluoroetil]-2-metilpropano-2-sulfinaida (a partir de I-67)	Calc. 535, encontrado 535
3-57		(1S,2S)-2-{4-oxo-3-[(4-{[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil}fenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 445, encontrado: 445

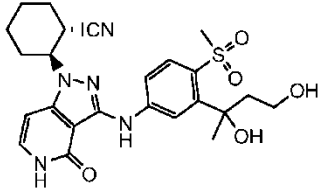
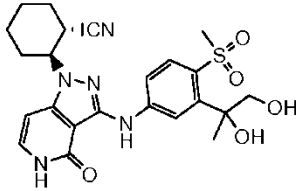
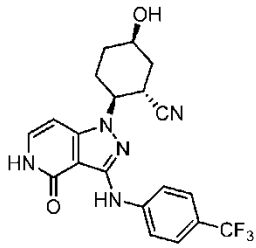
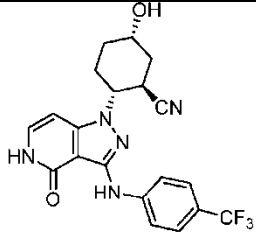
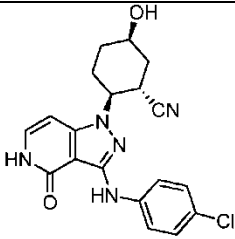
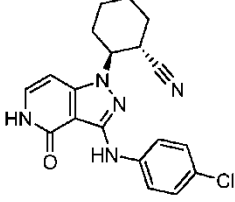
3-58		(1S,2S)-2-(3-((1,1-dioxido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 507, encontrado 507
3-59		(1S,2S)-2-(3-((1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 424, encontrado 424
3-60		(1S,2S)-2-(3-((2-etil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 453, encontrado 453
3-61		(1S,2S)-2-(4-oxo-3-((2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 457, encontrado 457
3-62		(1S,2S)-2-(3-((2-(2-metilpropil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 481, encontrado 481
3-63		(1S,2S)-2-(3-((2-(ciclopropilmetil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 479, encontrado 479

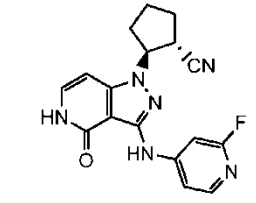
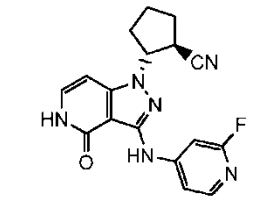
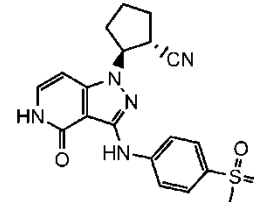
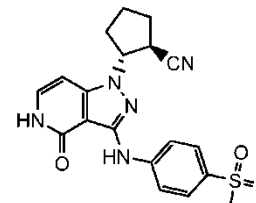
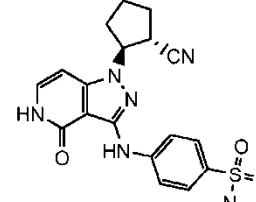
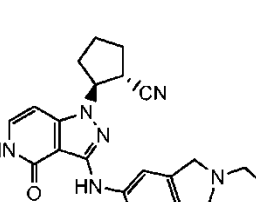
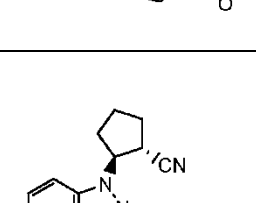
3-64		(1S,2S)-2-{3-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 389, encontrado 389
3-65		(1S,2S)-2-(3-{[2-(ciclopentilmetil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il]amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 507, encontrado 507
3-66		(1S,2S)-2-{4-oxo-3-[(4-{(1R)-1-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil}fenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-49)	Calc. 459, encontrado 459
3-67		4-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)-N,N,2-trimetilbenzamida	Calc. 419, encontrado 419
3-68		(1S,2S)-2-(3-{[3-metil-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 461, encontrado 461
3-69		4-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)-2-ciclopropil-N,N-dimetilbenzamida	Calc. 445, encontrado 445

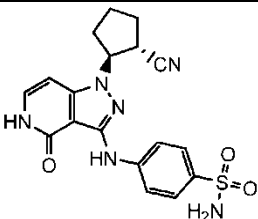
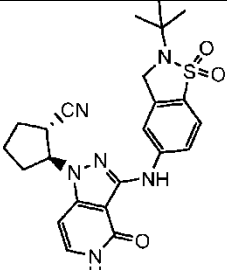
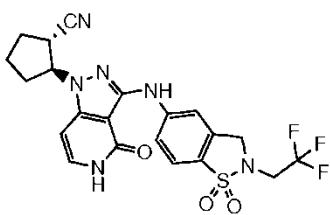
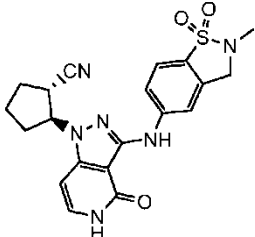
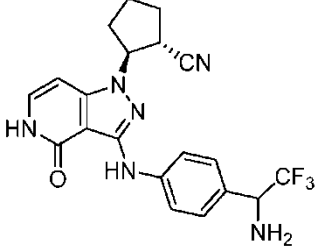
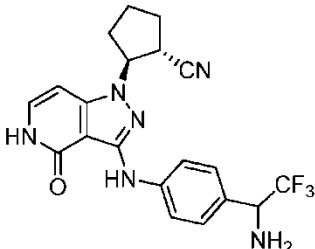
3-70		(1S,2S)-2-(3-([4-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (mezcla de diastereómeros)	Calc. 414, encontrado 414
3-71		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-[(2S o 2R)-pirrolidin-2-il]fenil]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico A mediante separación de SFC de compuesto final de piridona, AD-H, Hexanos al 55 % en EtOH, Tr = 16 min)	Calc. 403, encontrado 403
3-72		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-[(2R o 2S)-pirrolidin-2-il]fenil]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico B mediante separación de SFC de compuesto final de piridona, AD-H, Hexanos al 55 % en EtOH, Tr = 23 min)	Calc. 403, encontrado 403
3-73		(1S,2S)-2-{4-oxo-3-[(4-((1S)-1-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil)fenil]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-50)	Calc. 459, encontrado 459
3-74		(1S,2S)-2-(3-([2-(1-metiletil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 417, encontrado 417

3-75		(1S,2S)-2-(3-([2-(2-metilpropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 431, encontrado 431
3-76		(1S,2S)-2-(3-([2-etil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 403, encontrado 403
3-77		(1S,2S)-2-(3-([2-(ciclopropilmetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 429, encontrado 429
3-78		(1S,2S)-2-(3-((3-([metilsulfanil]metil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 475, encontrado 475
3-79		(1S,2S)-2-(3-([2-(1-metiletil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 467, encontrado 467
3-80		(1S,2S)-2-(3-([2-(2-hidroxietil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 469, encontrado 469

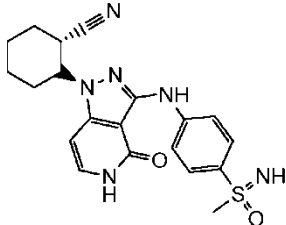
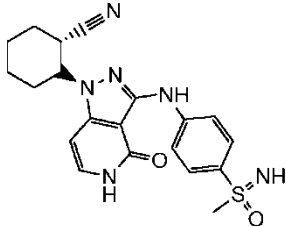
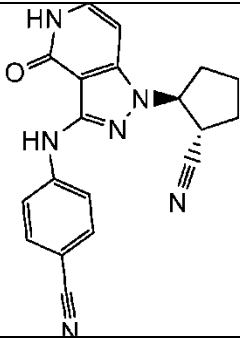
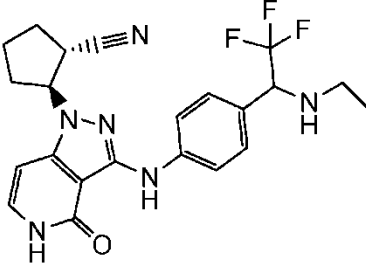
3-81		(1S,2S)-2-(3-([2-(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 511, encontrado 511
3-82		(1S,2S)-2-(3-([2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 511, encontrado 511
3-83		(1S,2S)-2-(3-([2-(2-metoxietil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 483, encontrado 483
3-84		(1S,2S)-2-(3-([3-([4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 473, encontrado 473
3-85		(1S,2S)-2-(3-([3-(1-hidroxi-2-metoxi-1-metiletil)-4-(metilsulfonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 500, encontrado 500

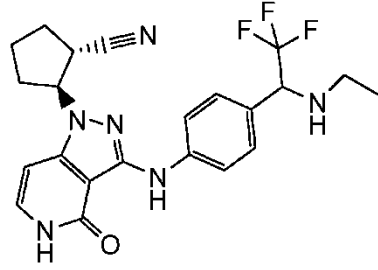
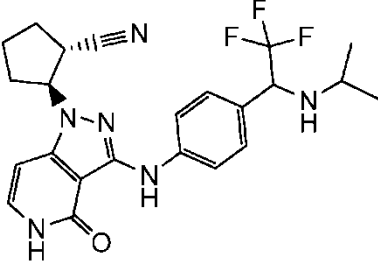
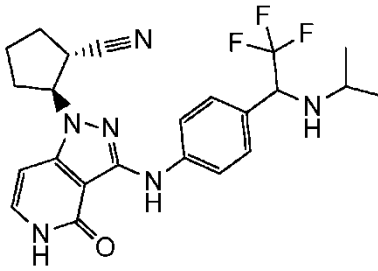
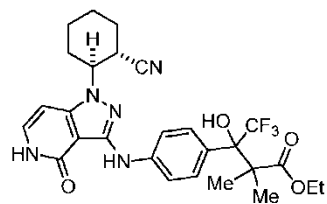
3-86		(1S,2S)-2-(3-((3-(1,3-dihidroxi-1-metilpropil)-4-(metilsulfonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 500, encontrado 500
3-87		(1S,2S)-2-(3-((3-(1,2-dihidroxi-1-metiletil)-4-(metilsulfonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 486, encontrado 486
3-88		(1S,2S,5R)-5-hidroxi-2-(4-oxo-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 508, encontrado 508
3-89		(1S,2S,5S)-5-hidroxi-2-(4-oxo-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 418, encontrado 418
3-90		(1S,2S,5R)-2-(3-((4-clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-hidroxiciclohexanocarbonitrilo	Calc. 384, encontrado 384
3-91		(1S,2S)-2-(3-((4-clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 368, encontrado 368

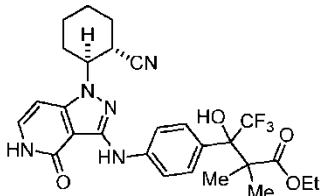
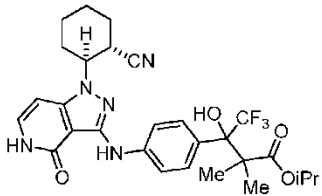
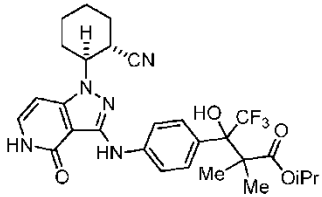
3-92		(1S,2S)-2-{3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il} ciclopentanocarbonitrilo	Calc. 339, encontrado 339
3-93		(1R,2R)-2-{3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il} ciclopentanocarbonitrilo	Calc. 339, encontrado 339
3-94		(1S,2S)-2-(3-{[4-(metilsulfonil)fenil]-amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo	Calc. 398, encontrado 398
3-95		(1R,2R)-2-(3-{[4-(metilsulfonil)fenil]-amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo	Calc. 427, encontrado 427
3-96		4-({1-[(1S,2S)-2-cianociclopentil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il} amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	Calc. 398, encontrado 398
3-97		(1S,2S)-2-(4-oxo-3-{[1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo	Calc. 457, encontrado 457
3-98		(1S,2S)-2-(4-oxo-3-{[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil]amino}-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo (mezcla de diastereómeros)	Calc. 418, encontrado 418

3-99		4-({1-[(1S,2S)-2-cianociclopentil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)bencenosulfonamida	Calc. 399, encontrado 399
3-100		(1S,2S)-2-{3-[(2- <i>terc</i> -butil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il) ciclopentanocarbonitrilo	Calc. 467, encontrado 467
3-101		(1S,2S)-2-(3-[(1,1-dioxido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo	Calc. 493, encontrado 493
3-102		(1S,2S)-2-{3- [(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1- il} ciclopentanocarbonitrilo	Calc. 425, encontrado 425
3-103		(1S,2S)-2-[3-((4-[(1R o 1S)-1-amino-2,2,2- trifluoroetil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il] ciclopentanocarbonitrilo	Calc. 417, encontrado 417
3-104		(1S,2S)-2-[3-((4-[(1S o 1R)-1-amino-2,2,2- trifluoroetil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il] ciclopentanocarbonitrilo	Calc. 417, encontrado 417

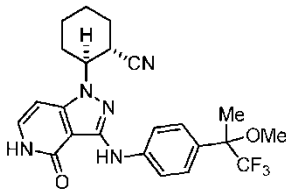
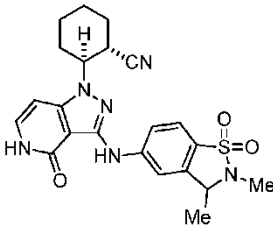
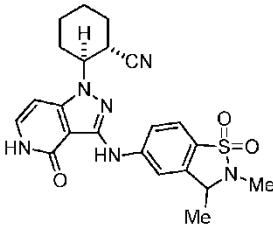
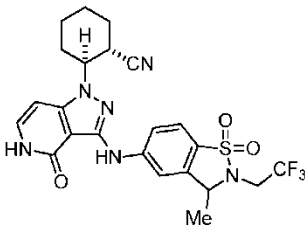
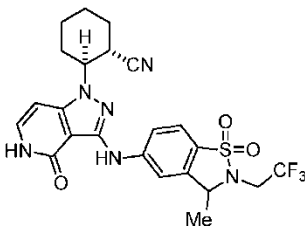
3-105		(1S,2S)-2-[3-((4-[(1-metiletil)sulfonyl]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo	Calc. 426, encontrado 426
3-106		(1S,2S)-2-[3-((4-(<i>tert</i> -butilsulfonyl)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo	Calc. 440, encontrado 440
3-107		<i>N</i> - <i>tert</i> -butil-4-((1-[(1S,2S)-2-cianociclopentil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)benzenosulfonamida	Calc. 455, encontrado 455
3-108		(1S,2S)-2-[3-((4-[(S o R)-S-(1-metiletil)sulfonimidoil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo (Derivado de Pico B por SFC en Intermedio de OBn usando AS- H, MeOH al 20 % en CO ₂ , Tr = 7,5 min)	Calc. 425, encontrado 425
3-109		(1S,2S)-2-[3-((4-[(S o R)-S-(1-metiletil)sulfonimidoil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo (Derivado de Pico A por SFC en Intermedio de OBn usando AS- H, MeOH al 20 % en CO ₂ , Tr = 6,8 min)	Calc. 425, encontrado 425

3-110		(1S,2S)-2-(3-([4-(S o R)-S-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico A por SFC usando OJ-H, MeOH al 15 % + 0,25 % de DMEA en CO ₂ , Tr = 6,0 min)	Calc. 411, encontrado 411
3-111		(1S,2S)-2-(3-([4-(S o R)-S-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico B por SFC usando OJ-H, MeOH al 15 % + 0,25 % de DMEA en CO ₂ , Tr = 6,9 min)	Calc. 411, encontrado 411
3-112		4-({1-[(1S,2S)-2-cianociclopentil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)benzonitrilo	Calc. 345, encontrado 345
3-113		(1S,2S)-2-[3-((4-[(1R o 1S)-1-(etilamino)-2,2,2-trifluoroetil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il)ciclopentano-carbonitrilo (a partir de I-113. Derivado del Pico A por SFC, AS-H, MeOH al 15 % + 0,25 % de DMEA en CO ₂ , Tr = 4,89 min)	Calc. 445, encontrado 445

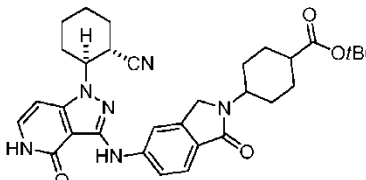
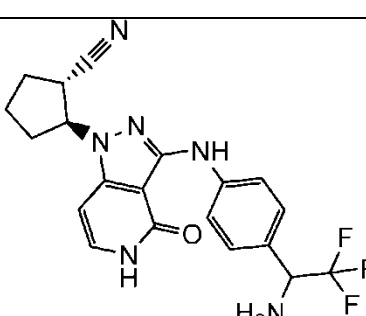
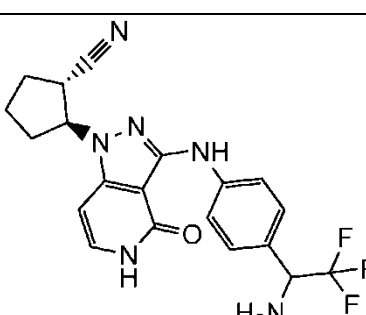
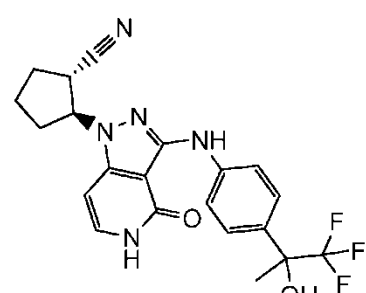
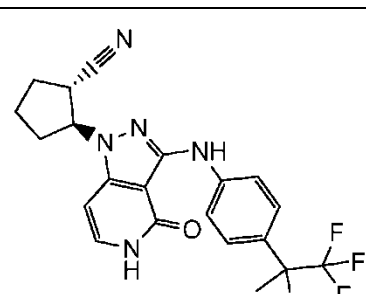
3-114		(1S,2S)-2-[3-((4-((1S o 1R)-1-(etilamino)-2,2,2-trifluoroetil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo (a partir de I-113. Derivado del Pico B por SFC, AS-H, MeOH al 15 % + 0,25 % de DMEA en CO ₂ , Tr = 7,63 min)	Calc. 445, encontrado 445
3-115		(1S,2S)-2-{4-oxo-3-[(4-((1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-[(1- metiletil)amino] etil) fenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo (a partir de I-114. Derivado del Pico A por SFC, AS-H, MeOH al 15 % + 0,25 % de DMEA en CO ₂ , Tr = 3,87 min)	Calc. 459, encontrado 459
3-116		(1S,2S)-2-{4-oxo-3-[(4-((1S o 1R)-2,2,2-trifluoro-1-[(1- metiletil)amino] etil)fenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo (a partir de I-114. Derivado del Pico B por SFC, AS-H, MeOH al 15 % + 0,25 % de DMEA en CO ₂ , Tr = 4,75 min)	Calc. 459, encontrado 459
3-117		(R o S) 3-(4-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2,2- dimetilbutanoato de etilo (a partir de I-115. Derivado del Pico A mediante SFC, Chiralpak IC, MeOH al 30 % en CO ₂ , Tr = 4,41 min)	Calc. 546, encontrado 546.

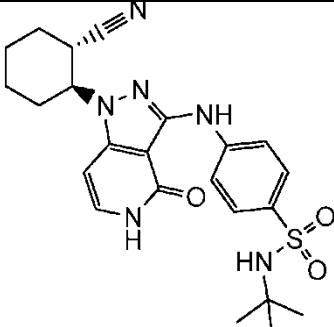
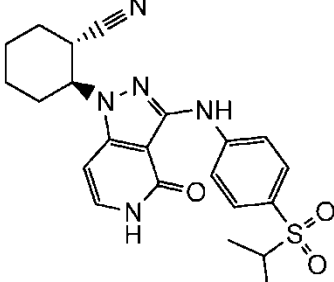
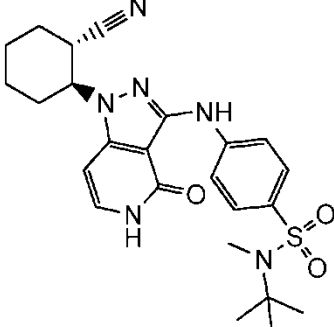
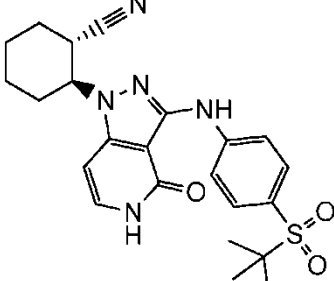
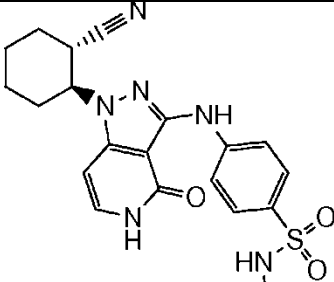
3-118		<p>(R o S)</p> <p>3-(4-({1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]-piridin-3-il)amino)fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilbutanoato de etilo (a partir de I-115. Derivado del Pico B mediante SFC, Chiralpak IC, MeOH al 30 % en CO₂, Tr = 5,91 min)</p>	<p>Calc. 546, encontrado 546.</p>
3-119		<p>(R o S)</p> <p>3-(4-({1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]-piridin-3-il)amino)fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilbutanoato de isopropilo (a partir de I-116. Derivado del Pico A mediante SFC, Chiralpak IC, MeOH al 30 % en CO₂, Tr = 3,57 min)</p>	<p>Calc. 560, encontrado 560.</p>
3-120		<p>(R o S)</p> <p>3-(4-({1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]-piridin-3-il)amino)fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilbutanoato de isopropilo (a partir de I-116. Derivado del Pico B mediante SFC, Chiralpak IC, MeOH al 30 % en CO₂, Tr = 4,87 min)</p>	<p>Calc. 560, encontrado 560.</p>

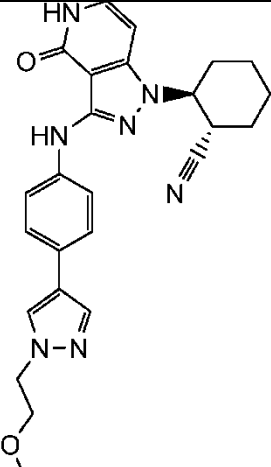
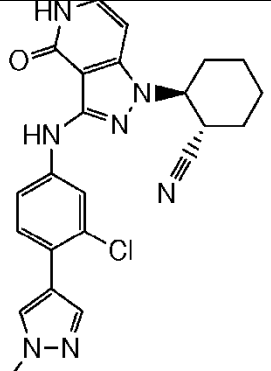
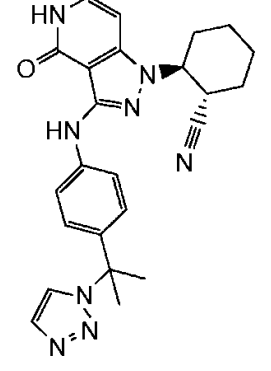
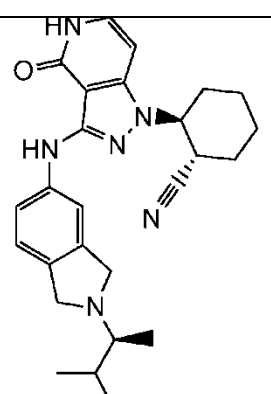
3-121		(1S,2S)-2-(3-(((R o S)-1-hidroxi-2,2-dimetil-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-117. Derivado del Pico A mediante SFC, Lux-4, MeOH al 35 % en CO ₂ , Tr = 3,58 min)	Calc. 486, encontrado 486.
3-122		(1S,2S)-2-(3-(((R o S)-1-hidroxi-2,2-dimetil-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-117. Derivado del Pico B mediante SFC, Lux-4, MeOH al 35 % en CO ₂ , Tr = 5,06 min)	Calc. 486, encontrado 486.
3-123		(1S,2S)-2-(3-(((R o S)-1'-hidroxi-1'-(trifluorometil)-1',3'-dihidroespiro [ciclopropano-1,2'-inden]-5'-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-118. Derivado del Pico A mediante SFC, Lux-4, MeOH al 25 % en CO ₂ , Tr = 3,84 min)	Calc. 484, encontrado 484.
3-124		(1S,2S)-2-(3-(((R o S)-1'-hidroxi-1'-(trifluorometil)- 1',3'-dihidroespiro [ciclopropano-1,2'-inden]-5'-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-118. Derivado del Pico B mediante SFC: Lux-4, MeOH al 25 % en CO ₂ , Tr = 7,14 min)	Calc. 484, encontrado 484.

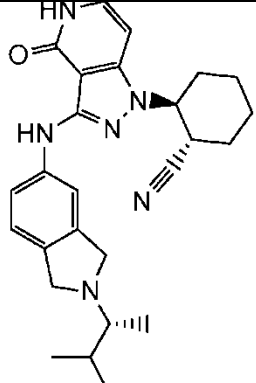
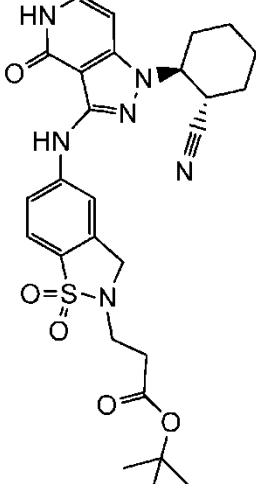
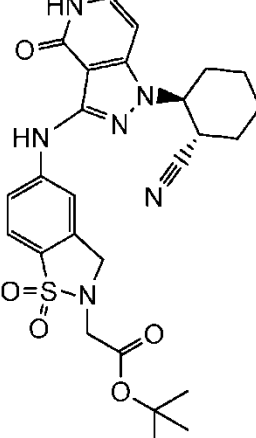
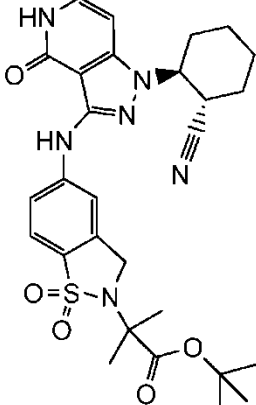
3-125		(1S,2S)-2-(4-oxo-3-((4-((R o S)-1,1,1-trifluoro-2-metoxipropan-2-il)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-119)	Calc. 460, encontrado 460.
3-126		(1S,2S)-2-(3-(((R o S)-2,3-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-85)	Calc. 454, encontrado 454.
3-127		(1S,2S)-2-(3-(((R o S)-2,3-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-86)	Calc. 454, encontrado 454.
3-128		(1S,2S)-2-(3-(((R o S)-3-metil-1,1-dioxido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-83)	Calc. 522, encontrado 522.
3-129		(1S,2S)-2-(3-(((R o S)-3-metil-1,1-dioxido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-84)	Calc. 522, encontrado 522.

3-130		(1S,2S)-2-(3-((4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonyl)-3-metilfenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-120)	Calc. 496, encontrado 496.
3-131		(1S,2S)-2-(3-((2-((2R,5S)-2,5-dimetilmorfolino)quinolin-6-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-121)	Calc. 498, encontrado 498.
3-132		(1S,2S)-2-(3-((2-((2S,5S)-2,5-dimetilmorfolino)quinolin-6-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-122)	Calc. 498, encontrado 498.
3-133		(1S,2S)-2-(3-((2-((2R,5R)-2,5-dimetilmorfolino)quinolin-6-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-123)	Calc. 498, encontrado 498.
3-134		(cis o trans) 4-(5-((1-((1-(1S,2S)-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-1-oxoisindolin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo (a partir de I-124. Derivado del Pico A mediante SFC, EN Industries Basic, MeOH al 20 % en CO ₂ , Tr = 7,63 min)	Calc. 571, encontrado 571.

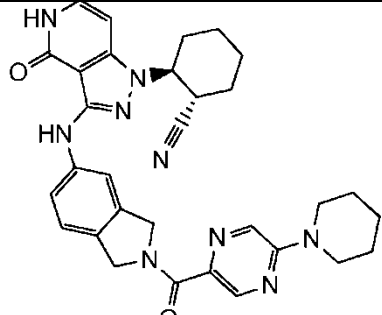
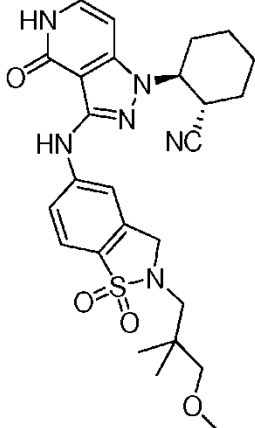
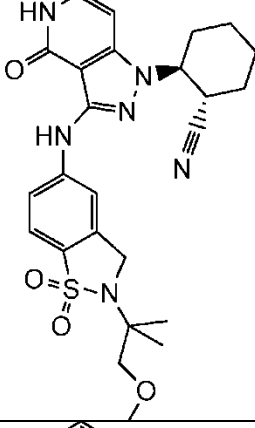
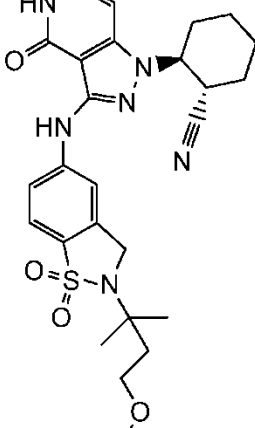
3-135		(<i>cis</i> o <i>trans</i>) 4-(5-({1-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il)amino)-1-oxoisindolin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de <i>terc</i> -butilo (a partir de I-124. Derivado del Pico B mediante SFC, EN Industries Basic, MeOH al 20 % en CO ₂ , Tr = 9,43 min)	Calc. 571, encontrado 571.
3-136		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[3-((4-[(1 <i>R</i> o 1 <i>S</i>)-1-amino-2,2,2- trifluoroetil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo [4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]ciclopentanocarbonitrilo (a partir de I-69)	Calc. 417, encontrado 417
3-137		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[3-((4-[(1 <i>S</i> o 1 <i>R</i>)-1-amino-2,2,2- trifluoroetil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo [4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]ciclopentanocarbonitrilo (a partir de I-70)	Calc. 417, encontrado 417
3-138		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[4-oxo-3-((4-[(1 <i>R</i> o 1 <i>S</i>)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]ciclopentanocarbonitrilo (a partir de I-119a)	Calc. 432, encontrado 432
3-139		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[4-oxo-3-((4-[(1 <i>R</i> o 1 <i>S</i>)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo [4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]ciclopentanocarbonitrilo (a partir de I-119b)	Calc. 432, encontrado 432

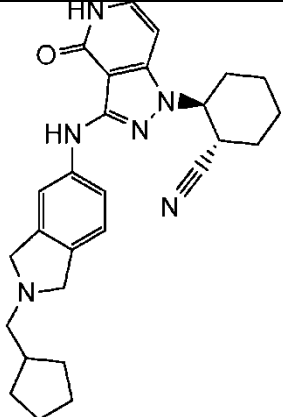
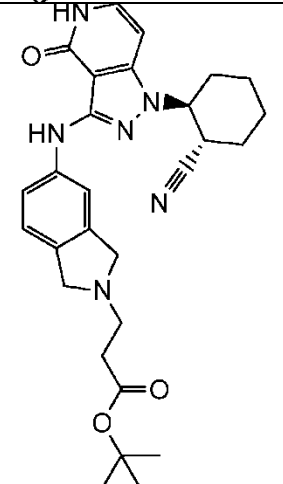
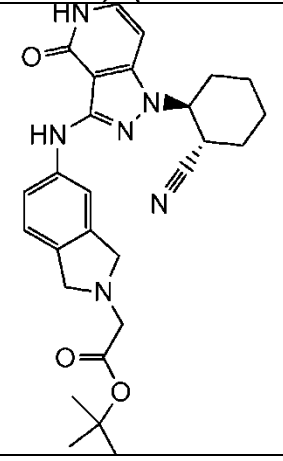
3-140		<i>N</i> - <i>tert</i> -butil-4-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)bencenosulfonamida	Calc. 469, encontrado 469
3-141		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[3-((4-[(1-metiletil)sulfonyl]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 440, encontrado 440
3-142		<i>N</i> - <i>tert</i> -butil-4-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)- <i>N</i> -metilbencenosulfonamida	Calc. 483, encontrado 483
3-143		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[3-({4-(<i>tert</i> -butilsulfonyl)fenil}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 454, encontrado 454
3-144		4-({1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)- <i>N</i> -metilbencenosulfonamida	Calc. 427, encontrado 427

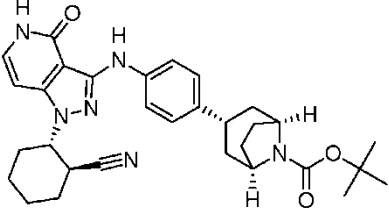
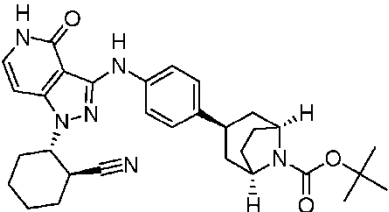
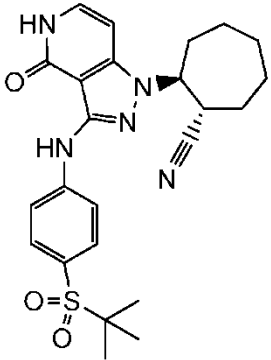
3-145		(1S,2S)-2-[3-((4-[1-(2-metoxi etil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 458, encontrado 458
3-146		(1S,2S)-2-[3-([3-cloro-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 448, encontrado 448
3-147		(1S,2S)-2-[3-((4-[1-metil-1-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil)-amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo-4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 443, encontrado 374 [M-68] triazol
3-148		(1S,2S)-2-[3-({2-[(1 <i>S</i>)-1,2-dimetilpropil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isindol-5-il}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-147)	Calc. 445, encontrado 445

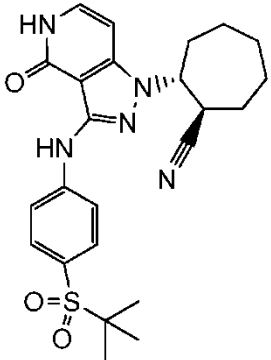
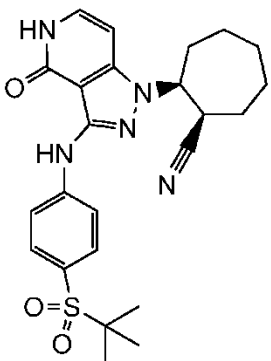
3-149		(1S,2S)-2-[3-({2-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}]ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-148)	Calc. 445, encontrado 445
3-150		3-[5-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)-1,1-dioxido-1,2-benzoisotiazol-2(3H)-il}]propanoato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 553, encontrado 553
3-151		[5-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)-1,1-dioxido-1,2-benzoisotiazol-2(3H)-il}]acetato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 539, encontrado 539
3-152		2-[5-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)-1,1-dioxido-1,2-benzoisotiazol-2(3H)-il}]-2-metilpropanoato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 567, encontrado 511 [M- tBu]

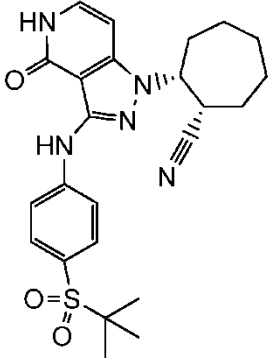
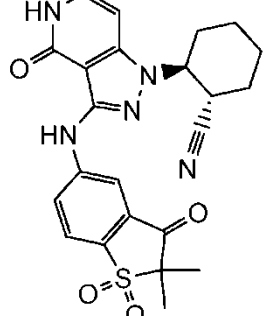
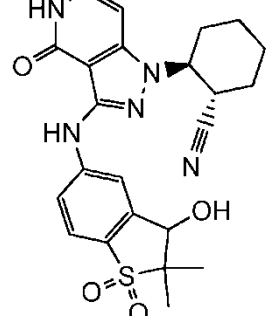
3-153		(1S,2S)-2-(3-((2-(1-metiletil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 431, encontrado 431
3-154		(1S,2S)-2-(3-((2-(ciclopentil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 457, encontrado 457
3-155		3-[5-((1-(1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-1,1-dioxido-1,2-benzoisotiazol-2(3H)-il]-3-metilbutanoato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 581, encontrado 581
3-156		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 389, encontrado 389
3-157		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 389, encontrado 389

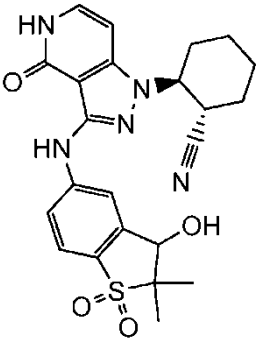
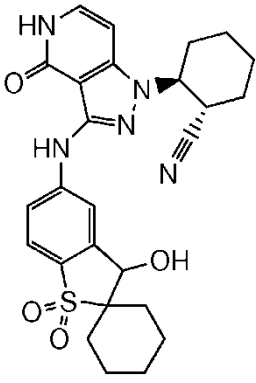
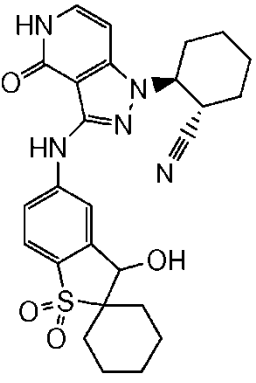
3-158		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-({2-[(5-piperidin-1-yl)pirazin-2-yl]carbonil}-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-5-il)amino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 564, encontrado 564
3-159		(1S,2S)-2-(3-({2-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-5-il)amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 525, encontrado 525
3-160		(1S,2S)-2-(3-({2-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 511, encontrado 511
3-161		(1S,2S)-2-(3-({2-(3-metoxi-1,1-dimetilpropil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 525, encontrado 525

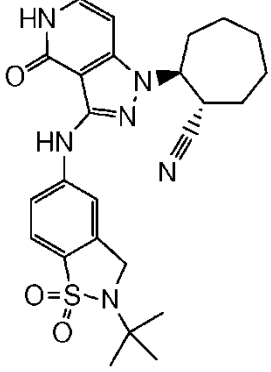
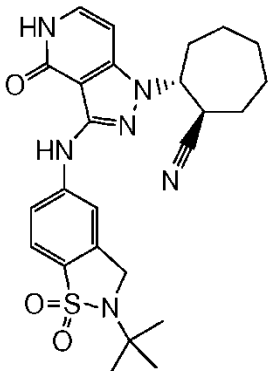
3-162		(1S,2S)-2-(3-([2-(ciclopentilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 457, encontrado 457
3-163		3-[5-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il]-propanoato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 503, encontrado 503
3-164		[5-({1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-3-il}amino)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il]acetato de <i>terc</i> -butilo	Calc. 489, encontrado 489

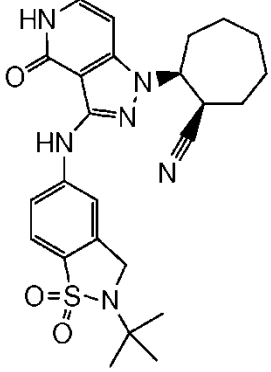
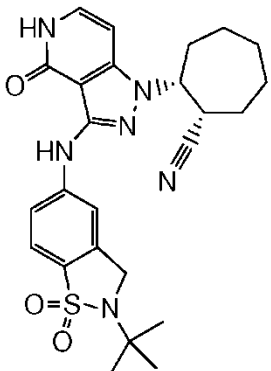
3-165		<p>(1R,3R,5S) 3-(4-({1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]-octano-8-carboxilato de <i>terc</i>-butilo (a partir de I-155 alqueno reducido durante la desprotección de OBn. Derivado del Pico A por HPLC usando IA, EtOH al 10 % en MTBE (con 0,1 % de TEA), Tr = 8,62 min)</p>	Calc. 543, encontrado 543
3-166		<p>(1R,3S,5S)-3-(4-({1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de <i>terc</i>-butilo (a partir de I-155 alqueno reducido durante desprotección de OBn. Derivado del Pico B por HPLC usando IA, EtOH al 10 % en MTBE (con 0,1 % de TEA), Tr = 10,68 min)</p>	Calc. 543, encontrado 543
3-167		<p>(1S,2S o 1R,2R)-2-(3-([4-(<i>terc</i>-butilsulfonyl)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-12. Derivado del Pico B (trans racémico) HPLC usando C-18, ACN al 30-70 %/agua (con 0,05 % de TFA), Tr = 6,1 min, seguido de Pico B por HPLC usando IB, EtOH al 15 % (con 0,1 % de DEA) en Hexanos (con 0,1 % de DEA), Tr = 38,5 min).</p>	Calc. 468, encontrado 468

3-168		<p>(1<i>R</i>,2<i>R</i> o 1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-(3-[[4-(<i>tert</i>-butilsulfonyl)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-12. Derivado del Pico B (trans racémico) HPLC usando C-18, ACN al 30-70 %/agua (con 0,05 % de TFA), Tr = 6,1 min, seguido de Pico A HPLC usando IB, EtOH al 15 % (con 0,1 % de DEA) en Hexanos (con 0,1 % de DEA), Tr = 31,8 min).</p>	Calc. 468, encontrado 468
3-169		<p>(1<i>R</i>,2<i>S</i> o 1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-(3-[[4-(<i>tert</i>-butilsulfonyl)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-12. Derivado del Pico A (cis racémico) HPLC usando C- 18, ACN al 30-70 %/agua (con 0,05 % de TFA), Tr = 5,0 min, seguido de Pico A HPLC usando IA, EtOH al 45 % (con 0,1 % de DEA) en Hexanos (con 0,1 % de DEA), Tr = 12,1 min).</p>	Calc. 468, encontrado 468

3-170		<p>(1<i>S</i>,2<i>R</i> o 1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-(3-[[4-(<i>tert</i>-butilsulfonyl)fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazolo [4,3-<i>c</i>]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-12. Derivado del Pico A (cis racémico) HPLC usando C- 18, ACN al 30-70 %/agua (con 0,05 % de TFA), Tr = 5,0 min, seguido de Pico B HPLC usando IA, EtOH al 45 % (con 0,1 % de DEA) en Hexanos (con 0,1 % de DEA), Tr = 15,6 min).</p>	Calc. 468, encontrado 468
3-171		<p>(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-{3-[(2,2-dimetil-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazolo [4,3-<i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-162f)</p>	Calc. 466, encontrado 466
3-172		<p>(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-(3-[[3<i>S</i> o 3<i>R</i>]-3-hidroxi-2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazolo [4,3-<i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico A por HPLC usando IC, EtOH al 20 % en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 24,9 min)</p>	Calc. 468, encontrado 468

3-173		<p>(1S,2S)-2-(3-(((3R o 3S)-3-hidroxi-2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico B por HPLC usando IC, EtOH al 20 % en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 31,19 min)</p>	<p>Calc. 468, encontrado 468</p>
3-174		<p>(1S,2S)-2-(3-(((3S o 3R)-3-hidroxi-1,1-dioxido-3H-espiro[1-benzotiofeno-2,1'-ciclohexan]-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico A por HPLC usando IA, EtOH al 30 % en Hexanos, Tr = 11,0 min)</p>	<p>Calc. 508, encontrado 508</p>
3-175		<p>(1S,2S)-2-(3-(((3R o 3S)-3-hidroxi-1,1-dioxido-3H-espiro[1-benzotiofeno-2,1'-ciclohexan]-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico B por HPLC usando IA, EtOH al 30 % en Hexanos, Tr = 15,4 min)</p>	<p>Calc. 508, encontrado 508</p>

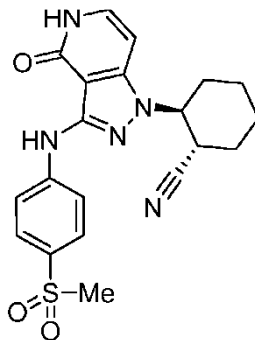
3-176		<p>(1S,2S o 1R,2R)-2-{3-[(2-<i>tert</i>-butil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro- 1H-pirazolo [4,3-<i>c</i>]piridin-1-il}cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-12. Derivado del Pico B (trans racémico) HPLC usando C-18, ACN al 30-70 %/agua (con 0,05 % de TFA), Tr = 7,8 min, seguido de Pico A por HPLC usando IC, MeOH al 40 % en Hexanos (con 0,1 % de DEA), Tr = 14,15 min)</p>	<p>Calc. 495, encontrado 495</p>
3-177		<p>(1R,2R o 1S,2S)-2-{3-[(2-<i>tert</i>-butil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro- 1H-pirazolo [4,3-<i>c</i>]piridin-1-il}cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-12. Derivado del Pico B (trans racémico) HPLC usando C-18, ACN al 30-70 %/agua (con 0,05 % de TFA), Tr = 7,8 min, seguido de Pico B por HPLC usando IC, MeOH al 40 % en Hexanos (con 0,1 % de DEA), Tr = 17,46 min)</p>	<p>Calc. 495, encontrado 495</p>

3-178		<p>(1R,2S o 1S,2R)-2-{3-[(2-<i>tert</i>-butil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-12. Derivado del Pico A (cis racémico) HPLC usando C- 18, ACN al 30-70 %/agua (con 0,05 % de TFA), Tr = 6,5 min, seguido de Pico A por HPLC usando IA, EtOH al 50 % (con 0,1 % de DEA) en Hexanos (con 0,1 % de DEA), Tr = 31,8 min)</p>	Calc. 495, encontrado 495
3-179		<p>(1S,2R o 1R,2S)-2-{3-[(2-<i>tert</i>-butil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-12. Derivado del Pico A (cis racémico) HPLC usando C- 18, ACN al 30-70 %/agua (con 0,05 % de TFA), Tr = 6,5 min, seguido de Pico B por HPLC usando IA, EtOH al 50 % (con 0,1 % de DEA) en Hexanos (con 0,1 % de DEA), Tr = 74,0 min)</p>	Calc. 495, encontrado 495

Ejemplo 3-5

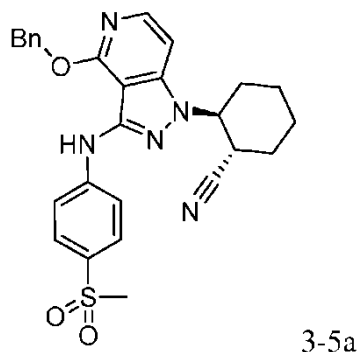
(1S,2S)-2-(3-{[4-(Metilsulfonil)fenil]amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo

5



3-5

Etapla 1: (1S,2S)-2-(4-(Benciloxi)-3-((4-tmetilsulfonil)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo



- 5 Una mezcla de (1S,2S)-2-(3-amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (1-5; 6,24 g, 18,0 mmol), 1-bromo-4-(metilsulfonil)benceno (8,44 g, 35,9 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,64 g, 1,80 mmol) y 2-di-*t*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri-*t*-propilbifenil (tetrametil-*t*Bu-Xphos; 2,59 g, 5,38 mmol) en 2-Propanol (70 ml) se puso en un vial y se cerró herméticamente. La mezcla se lavó abundantemente con argón durante 10 min, después se calentó a 85 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite, con el filtrado resultante concentrado al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-80 %/hexanos), para dar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₂₇H₂₈N₅O₃S [M+H]⁺: 502; encontrado 502.

Etapla 2: (1S,2S)-2-(4-(Benciloxi)-3-((4-(metilsulfonil)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo

- 15 Se combinaron (1S,2S)-2-(4-(benciloxi)-3-((4-(metilsulfonil)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (8,58 g, 17,1 mmol) y Pd/C (10 %; 0,85 g, 0,80 mmol) en un matraz y se pusieron en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron acetato de etilo (100 ml) y THF (100 ml), y la mezcla se evacuó al vacío y se cargó de nuevo con H₂ (3 x). La mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante una noche. El catalizador se retiró por filtración de la mezcla de reacción a través de celite aclarando con EtOAc. El filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-6 %/DCM) y se trituró con MeOH para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₂₀H₂₂N₅O₃S [M+H]⁺: 412, encontrado 412. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,1 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,68-1,91 (m, 5H), 1,46 (m, 1H), 1,33 (m, 1H).

La Tabla 38 desvela intermedios utilizados en la síntesis de compuestos de los Ejemplos 4 y 5. Los Intermedios 1-168 a 1-170 se prepararon usando procedimientos análogos a los utilizados en la preparación de los Intermedios I-8 e I-9 y usando el procedimiento general para el Ejemplo 3-1.

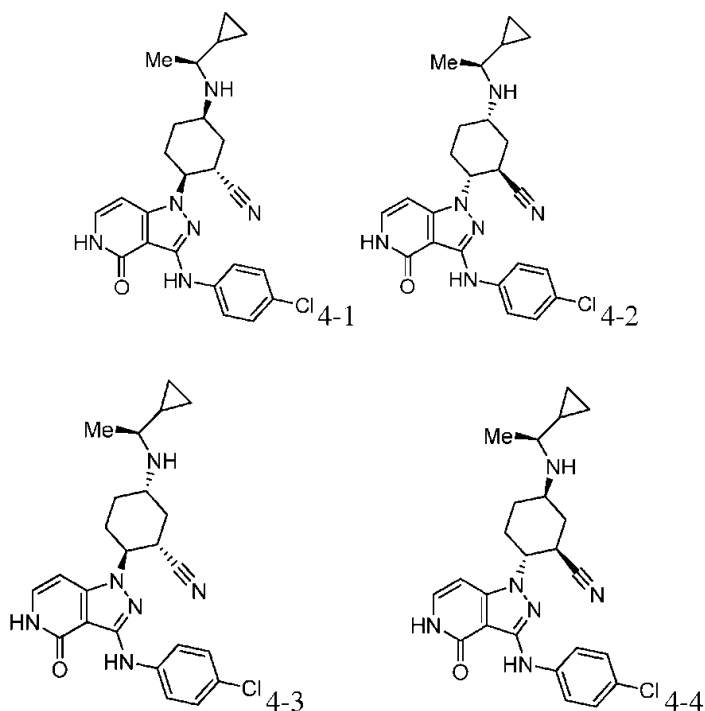
Tabla 38.

Intermedio	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
1-168		racémico-2-(3-((4-clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-hidroxiciclohexanocarbonitrilo	Calc. 384, encontrado 384
1-169		(1S,2S,5R)-5-hidroxi-2-(4-oxo-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 434, encontrado 434

1-170		(1S,2S,5R)-2-(3-((4-cloro-3-fluorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-hidroxiciclohexanocarbonitrilo	Calc. 402, encontrado 402
-------	--	---	---------------------------

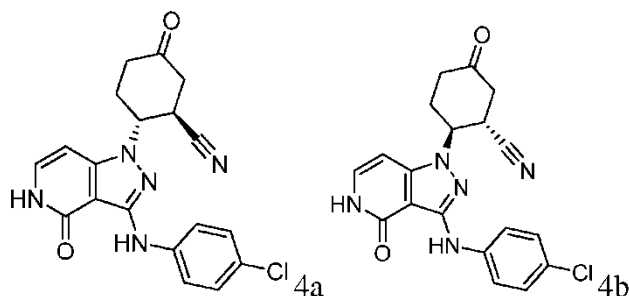
Ejemplos 4-1, 4-2, 4-3 y 4-4

- 5 (1R,2R,5S)-2-(3-((4-Clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(((3')-1-ciclopropiletil)amino)-ciclohexanocarbonitrilo (4-1)
- (1S,2S,5R)-2-(3-((4-Clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(((S)-1-ciclopropiletil)amino)-ciclohexanocarbonitrilo (4-2)
- 10 (1R,2R,5R)-2-(3-((4-Clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(((S)-1-ciclopropiletil)amino)-ciclohexanocarbonitrilo (4-3)
- 15 (1S,2S,5S)-2-(3-((4-Clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(((S)-1-ciclopropiletil)amino)-ciclohexanocarbonitrilo (4-4)



Etapas 1: (1R,2R)-2-(3-((4-Clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-oxociclohexanocarbonitrilo y

- 20 (1S,2S)-2-(3-((4-Clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-oxociclohexanocarbonitrilo



A una solución de (racémico)-2-(3-((4-clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-hidroxyciclohexanocarbonitrilo (1-168; 77 mg, 0,20 mmol) en DMSO (2,0 ml) se añadió IBX (estabilizado, 45 % en peso; 312 mg, 0,502 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta, se agitó con Na₂S₂O₃ sat. y sat NaHCO₃ durante 30 min, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La cetona en bruto, (4a y 4b) se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: Compuestos del título 4-1, 4-2, 4-3 y 4-4

Se añadió NaCNBH₄ (28,8 mg, 0,458 mmol) a una mezcla de la cetona en bruto correspondiente de la etapa previa (70,0 mg, 0,183 mmol), (s)-1-ciclopropiletilamina (150 µl, 1,47 mmol) y ácido acético (84,0 µl, 1,47 mmol) en MeOH/THF. La mezcla se agitó a ta durante 3 h, se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ sat. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (carga seca, MeOH al 0-20 %/DCM) para dar dos mezclas, conteniendo cada una dos diastereómeros. Las dos mezclas se sometieron por separado a separación quiral para dar 4 diastereómeros:

Columna utilizada: Phenomenex Lux-4 IC, 2,1 x 25 cm, 5 µM.

Fase móvil: 39 %/MeOH al 61 %/CO₂ (con 0,25 % de modificador de dimetilamina).

Caudal: 62 ml/min, tiempo de ejecución de 7 min

Longitud de onda: 220 nm.

Diastereómero 1; Ejemplo 4-1: (1S,2S,5R)-2-(3-((4-Clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il)-5-(((5¹)-1-ciclopropiletil)amino)ciclohexanocarbonitrilo. EMBR (IEN) calc. para C₂₄H₂₈ClN₆O [M+H]⁺: 451, encontrado 451. RMN ¹H (600 MHz, Acetona-d₆): δ 10,1 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,27-7,29 (m, 3H), 6,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,64 (td, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 21,0 Hz, 1H), 2,50-2,58 (m, 1H), 2,16-2,30 (m, 2H), 1,87-2,08 (m, 3H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,70-0,80 (m, 1H), 0,50-0,58 (m, 1H), 0,34-0,46 (m, 2H), 0,18-0,23 (m, 1H).

Diastereómero 2; Ejemplo 4-2: (1R,2R,5S)-2-(3-((4-Clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il)-5-(((5¹)-1-ciclopropiletil)amino)ciclohexanocarbonitrilo. EMBR (IEN) calc. para C₂₄H₂₈ClN₆O [M+H]⁺: 451, encontrado 451.

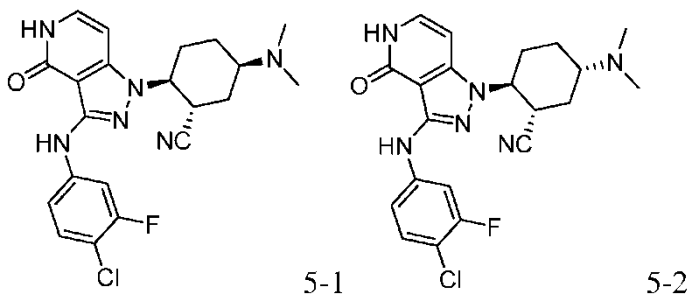
Diastereómero 3; Ejemplo 4-3: (1S,2S,5S)-2-(3-((4-Clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il)-5-(((5¹)-1-ciclopropiletil)amino)ciclohexanocarbonitrilo. EMBR (IEN) calc. para C₂₄H₂₈ClN₆O [M+H]⁺: 451, encontrado 451.

Diastereómero 4; Ejemplo 4-4: (1R,2R,5R)-2-(3-((4-Clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il)-5-(((5¹)-1-ciclopropiletil)amino)ciclohexanocarbonitrilo. EMBR (IEN) calc. para C₂₄H₂₈ClN₆O [M+H]⁺: 451, encontrado 451. RMN ¹H (600 MHz, Acetona- d₆): δ 10,1 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,27-7,29 (m, 3H), 6,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,64-4,69 (m, 1H), 3,59 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 3,00-3,12 (m, 1H), 2,49-2,56 (m, 1H), 2,05- 2,26 (m, 5H), 1,26-1,70 (m, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,70-0,80 (m, 1H), 0,40-0,49 (m, 2H), 0,24-0,38 (m, 1H), 0,10-0,17 (m, 1H).

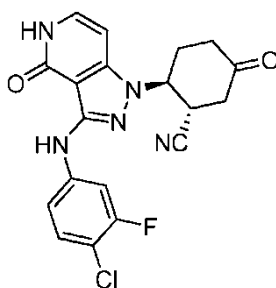
Ejemplos 5-1 y 5-2

(1S,2S,5R)-2-(3-((4-Cloro-3-fluorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(dimetilamino)-ciclohexanocarbonitrilo (5-1) y

(1S,2S,5S)-2-(3-((4-Cloro-3-fluorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(dimetilamino)-ciclohexanocarbonitrilo (5-2)



Etapa 1: (1S,2S)-2-(3-((4-Cloro-3-fluorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-oxociclohexanocarbonitrilo



5a

A una solución de (1S,2R,5R)-2-(3-((4-cloro-3-fluorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-hidroxiciclohexanocarbonitrilo (I-170; 0,55 g, 1,4 mmol) en DMSO (14 ml) se añadió IBX (estabilizado, 45 % en peso; 2,1 g, 3,4 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se mantuvo durante 2,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de agua (70 ml), tiosulfato sódico acuoso (15 ml) y bicarbonato sódico acuoso (15 ml) y se agitó vigorosamente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₁₉H₁₆ClFN₅O₂ [M+H]⁺: 400, encontrado 400.

Etapa 2: (1S,2S,5R)-2-(3-((4-Cloro-3-fluorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(dimetilamino)-ciclohexanocarbonitrilo (5-1) y (1S,2S,5S)-2-(3-((4-Cloro-3-fluorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(dimetilamino)-ciclohexanocarbonitrilo (5-2)

A una suspensión de (1S,2S)-2-(3-((4-cloro-3-fluorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-oxociclohexanocarbonitrilo (0,18 g, 0,45 mmol) en una mezcla de THF (2,3 ml) y MeOH (2,3 ml) se añadió dimetilamina (0,16 g, 3,6 mmol) y ácido acético (0,21 ml, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadió cianoborohidruro sódico (0,71 g, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH).

Pico A, Ejemplo 5-1. EMBR (IEN) calc. para C₂₁H₂₃ClFN₆O [M+H]⁺: 429, encontrado 429. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,80 - 4,74 (m, 1H), 3,59 - 3,52 (m, 1H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,14 - 2,10 (m, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,68 - 1,61 (m, 1H), 1,61 - 1,53 (m, 1H).

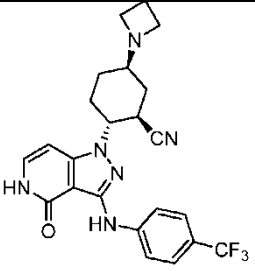
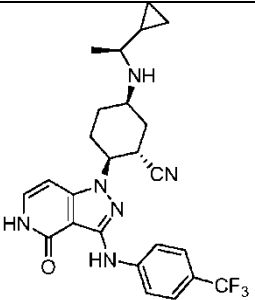
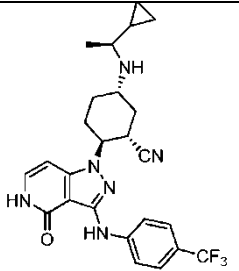
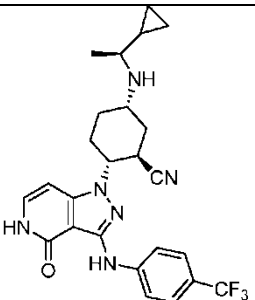
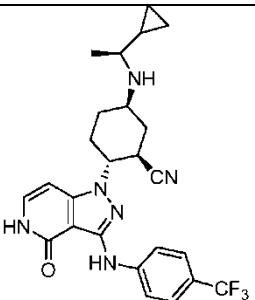
El Pico B se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa (C-18; acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se diluyeron con EtOAc, se lavaron con NaHCO₃ saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el Ejemplo 5-2. EMBR (IEN) calc. para C₂₁H₂₃ClFN₆O [M+H]⁺: 429, encontrado 429. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 12,4, 2,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 7,2, 6,0 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,75 - 4,67 (m, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,23 - 2,15 (m, 7H), 1,94 - 1,89 (m, 2H), 1,86 - 1,80 (m, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,54 - 1,44 (m, 1H).

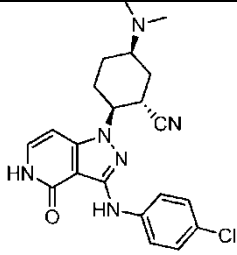
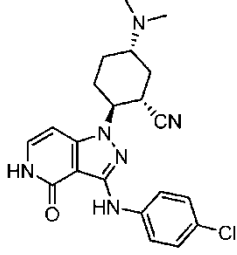
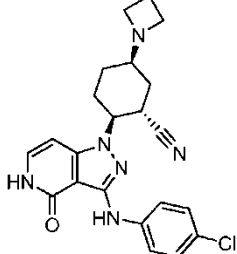
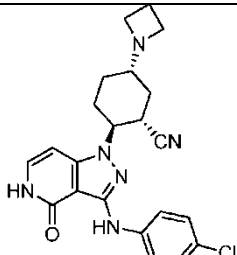
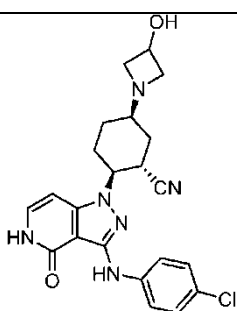
La Tabla 39 contiene los Ejemplos 5-3 a 5-28. que se prepararon de una manera análoga a la de los Ejemplos 5-1 y 5-2 partiendo del intermedio que contiene hidroxi adecuadamente sustituido y amina a través de reacciones secuenciales de oxidación y aminación reductora.

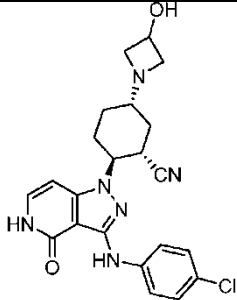
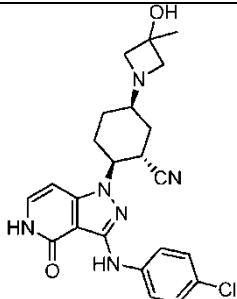
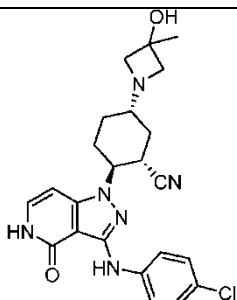
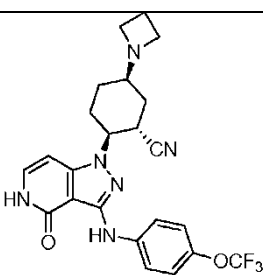
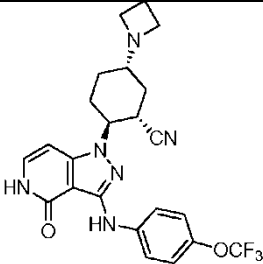
Tabla 39.

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
5-3		(1S,2S,5R)-5-(azetidin-1-il)-2-(3-((4-cloro-3-fluorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 441, encontrado 441

5-4		(1S,2S,5S)-5-(azetidin-1-il)-2-(3-((4-cloro-3-fluorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 441, encontrado 441
5-5		(1S,2S,5R)-2-(3-((4-cloro-3-fluorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(((S)-1-ciclopropiletil)amino)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 469, encontrado 469
5-6		(1S,2S,5S)-2-(3-((4-cloro-3-fluorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(((S)-1-ciclopropiletil)amino)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 469, encontrado 469
5-7		(1S,2S,5R)-5-(azetidin-1-il)-2-(4-oxo-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 457, encontrado 457
5-8		(1S,2S,5S)-5-(azetidin-1-il)-2-(4-oxo-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 457, encontrado 457
5-9		(1R,2R,5S)-5-(azetidin-1-il)-2-(4-oxo-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 457, encontrado 457

5-10		(1R,2R,5R)-5-(azetidin-1-il)-2-(4-oxo-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 457, encontrado 457
5-11		(1S,2S,5R)-5-(((S)-1-ciclopropiletil)amino)-2-(4-oxo-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 485, encontrado 485
5-12		(1S,2S,5S)-5-(((S)-1-ciclopropiletil)amino)-2-(4-oxo-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 485, encontrado 485
5-13		(1R,2S,5S)-5-(((S)-1-ciclopropiletil)amino)-2-(4-oxo-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 485, encontrado 485
5-14		(1R,2R,5R)-5-(((S)-1-ciclopropiletil)amino)-2-(4-oxo-3-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 485, encontrado 485

5-15		(1S,2S,5R)-2-(3-((4-clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(dimetilamino)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 411, encontrado 411
5-16		(1S,2S,5S)-2-(3-((4-clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(dimetilamino)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 411, encontrado 411
5-17		(1S,2S,5R)-5-(azetidin-1-il)-2-(3-((4-clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 423, encontrado 423
5-18		(1S,2S,5S)-5-(azetidin-1-il)-2-(3-((4-clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 423, encontrado 423
5-19		(1S,2S,5R)-2-(3-((4-clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(3-hidroxi-azetidin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 439, encontrado 439

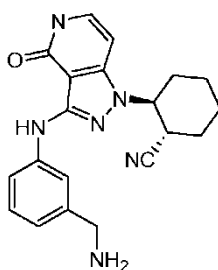
5-20		(1S,2S,5S)-2-(3-((4-clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(3-hidroxiazetidin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 439, encontrado 439
5-21		(1S,2S,5R)-2-(3-((4-clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 453, encontrado 453
5-22		(1S,2S,5S)-2-(3-((4-clorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 453, encontrado 453
5-23		(1S,2S,5R)-5-(azetidin-1-il)-2-(4-oxo-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 473, encontrado 473
5-24		(1S,2S,5S)-5-(azetidin-1-il)-2-(4-oxo-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 473, encontrado 473

5-25		(1S,2S,5S)-5-(dimetilamino)-2-(4-oxo-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 461, encontrado 461
5-26		(1S,2S,5S)-5-(dimetilamino)-2-(4-oxo-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 461, encontrado 461
5-27		(1S,2S,5R)-5-(((S)-1-ciclopropiletil)amino)-2-(4-oxo-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 501, encontrado 501
5-28		(1S,2S,5S)-5-(((S)-1-ciclopropiletil)amino)-2-(4-oxo-3-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 501, encontrado 501

Ejemplo 6-1

(1S,2S)-2-(3-((3-(Aminometil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo

5



6-1

En un matraz que contenía el Ejemplo 3-16 (0,29 g, 0,63 mmol) se añadió una solución de HCl-MeOH y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar (1*S*,2*S*)-2-(3-((3-(aminometil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (sal de HCl). EMBR (IEN) calc. para C₂₀H₂₃N₆O [M+H]⁺: 363, encontrado 363. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,12 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,41 (a, 3H), 8,15 (s, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,66 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 3,98 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 3H), 1,69-1,33 (m, 2H).

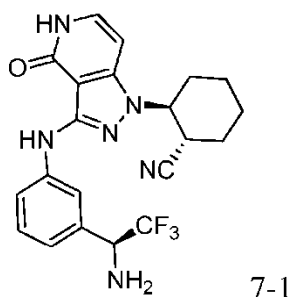
La Tabla 40 contiene los Ejemplos que se prepararon de una manera análoga a la del Ejemplo 6-1.

Tabla 40.

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
6-2		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-((3-(aminometil)-4-fluorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo [4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 381, encontrado 381
6-3		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-((3-(aminometil)-5-fluorofenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo [4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 381, encontrado 381
6-4		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-((3-(aminometil)-4-(metilsulfonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo [4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 441, encontrado 441
6-5		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-((4-(aminometil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo [4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 363, encontrado 363

Ejemplo 7-1

- 15 (1*S*,2*S*)-2-(3-((3-((*S*)-1-Amino-2,2,2-trifluoroetil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo



A una solución de HCl en EtOAc (1,0 M, 1,5 ml) se añadió (R)-N-((S)-1-(3-((4-(benciloxi)-1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Ejemplo 3-55; 12 mg, 0,020 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después de concentración al vacío, el residuo resultante se purificó por HPLC prep. (Instrumento: YMC-Actus, Columna: Triart C-18, 150 x 30 mm; 5 μ M, Fase móvil A: agua, Fase móvil B: acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para $C_{21}H_{22}F_3N_6O$ $[M+H]^+$: 431, encontrado 431.

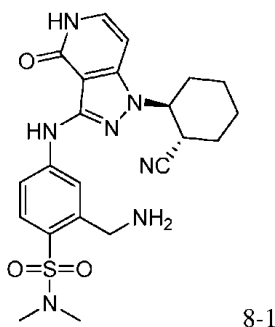
10 La Tabla 41 desvela Ejemplos que se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 7-1.

Tabla 41.

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR $[M+H]^+$
7-2		(1S,2S)-2-[3-((3-((1R)-1-amino-2,2,2-trifluoroetil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 431, encontrado 431
7-3		(1S,2S)-2-[3-((4-((1R)-1-amino-2,2,2-trifluoroetil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 431, encontrado 431
7-4		(1S,2S)-2-[3-((4-[(1S)-1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 431, encontrado 431

Ejemplo 8-1

2-(Aminometil)-4-({1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida



Una mezcla del Ejemplo 3-40 (10 mg, 0,020 mmol) en HCl (1,0 M, 10 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar

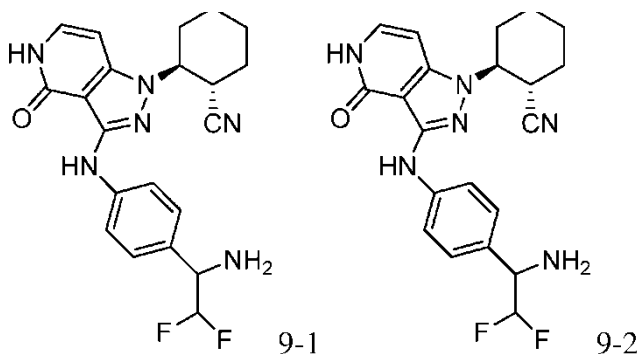
5 2-(aminometil)-4-(((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida. EMBR (IEN) calc. para $C_{22}H_{28}N_7O_3S$ $[M+H]^+$: 470, encontrado 470.

Ejemplos 9-1 y 9-2

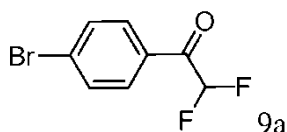
10 (S o R)-2-(1-(3-(4-(1-Amino-2,2-difluoroetil)fenilamino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexil)-acetonitrilo y

(R o S)-2-(1-(3-(4-(1-Amino-2,2-difluoroetil)fenilamino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexil)acetonitrilo

15



Etapas 1: 1-(4-Bromofenil)-2,2-difluoroetanona



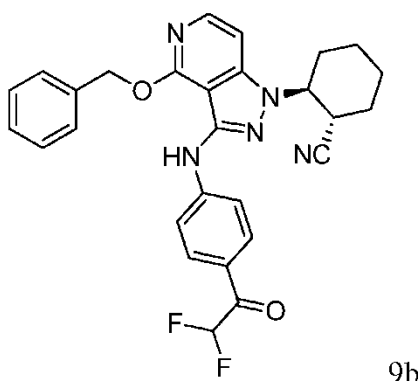
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml se añadió una solución de 1,4- dibromobenceno (0,23 g, 0,99 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). La solución se puso en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota n-Butillitio (0,4 ml, 2,5 M) y la solución resultante se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Se

25 añadió gota a gota 2,2-difluoroacetato de etilo (0,14 g, 1,1 mmol) a la mezcla y la solución resultante se agitó durante 1 h más a -78 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de ácido clorhídrico (2,0 ml, 1,0 M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1-(4-bromofenil) 2,2-difluoroetan-1-ona. CGEM calc. para $C_8H_5BrF_2O$ $[M]^+$: 234, encontrado 234.

30

Etapas 2:

(1S,2S)-2-(4-(Benciloxi)-3-((4-(2,2-difluoroacetil)fenilamino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo

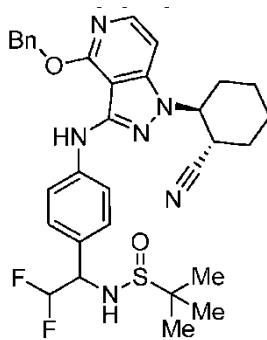


9b

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se pusieron (1S,2S)-2-[3-amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexano-1-carbonitrilo (1-7; 0,50 g, 1,4 mmol), 1-(4-bromofenil) 2,2-difluoroetan-1-ona (0,67 g, 2,9 mmol), *tris*(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,33 g, 0,36 mmol), di-*tert*-butil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,45 g, 1,0 mmol), acetato potásico (0,28 g, 2,8 mmol) e isopropanol (50 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo: 1:10) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₂₈H₂₆F₂N₅O₂ [M+H]⁺: 502, encontrado 502.

Etapa 3:

N-(1-(4-((4-(Benciloxi)-1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-2,2-difluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (mezcla de diastereómeros)



9c

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado con nitrógeno se pusieron (1S,2S)-2-(4-(benciloxi)-3-((4-(2,2-difluoroacetyl)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (0,25 g, 0,50 mmol), 2-metilpropano-2-sulfonamida (0,12 g, 0,99 mmol), isopropóxido de titanio (0,28 g, 1,0 mmol) y tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla se agitó durante 4 h a 80 °C y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió en porciones borohidruro sódico (93 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se inactivó con agua (50 ml). Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título as una mezcla de diastereómeros. EMBR (IEN) calc. para C₃₂H₃₇F₂N₆O₂S [M+H]⁺: 607, encontrado 607.

Etapa 4: (S o R)-2-(1-(3-(4-(1-Amino-2,2-difluoroetil)fenilamino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexil)acetónitrilo y (S o R)-2-(1-(3-(4-(1-Amino-2,2-difluoroetil)fenilamino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo-[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexil)acetónitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se pusieron N-(1-(4-((4-(benciloxi)-1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-2,2-difluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (mezcla de diastereómeros) (0,25 g, 0,50 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (0,20 g), acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico (1 ml, 1 M). La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (2 atm). El sólido se retiró por filtración. El filtrado se ajustó a pH = 8 con carbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (1S,2S)-2-(3-[[4-(1-amino-2,2-difluoroetil)fenil]amino]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexano-1-carbonitrilo (mezcla de diastereómeros). El sólido se purificó por HPLC prep. quiral con las siguientes condiciones: columna, Chiralpak IA, 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil, hexano y etanol (parada etanol al 40,0 % en 30 min); detector, UV 254/220 nm. Esto proporcionó (S o R)-2-(1-(3-(4-(1-Amino-2,2-difluoroetil)fenilamino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-

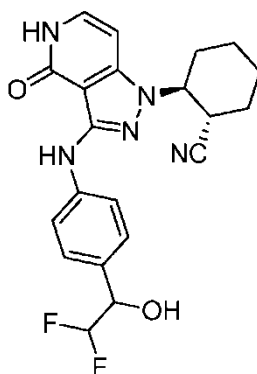
- 1-il)ciclohexil)acetoniitrilo (9-1). EMBR (IEN) calc. para $C_{21}H_{23}F_2N_6O$ $[M+H]^+$: 413, encontrado 413; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,10 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 5,93 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,81-4,61 (m, 1H), 4,12-3,95 (m, 1H), 3,33 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,21 (d, $J = 11,2$ Hz, 3H), 1,91-1,75 (m, 5H), 1,77-1,33 (m, 3H) y (S o R)-2-(1-(3-(4-(1-Amino-2,2-difluoroetil)fenilamino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexil)acetoniitrilo (9-2). EMBR (IEN) calc. para $C_{21}H_{23}F_2N_6O$ $[M+H]^+$: 413, encontrado 413; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 5,93 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,33 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,20 (d, $J = 11,8$ Hz, 2H), 1,91-1,75 (m, 5H), 1,87-1,33 (m, 4H).
- 10 La Tabla 42 revela compuestos que se prepararon por procedimientos similares como se ha descrito anteriormente en los Ejemplos 9-1 y 9-2, usando dimetilamina en lugar de 2-metilpropano-2-sulfinamida.

Tabla 42.

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR $[M+H]^+$
9-3		(1S,2S)-2-(3-(4-((S o R)-1-(Dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil)fenilamino)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico A mediante separación de SFC de compuesto final de piridona, AD-H, 2-propanol al 20 % + 0,25 % de DMEA en CO ₂ , Tr = 7,36 min)	Calc. 459, encontrado 459
9-4		(1S,2S)-2-(3-(4-((R o S)-1-(Dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil)fenilamino)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico B mediante separación de SFC de compuesto final de piridona, AD-H, 2-propanol al 20 % + 0,25 % de DMEA en CO ₂ , Tr = 8,28 min)	Calc. 459, encontrado 459

15 Ejemplo 10-1

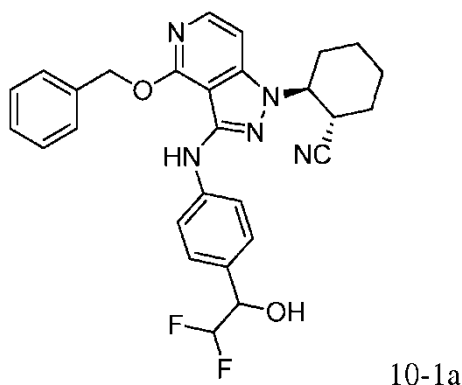
Racémico-(1S,2S)-2-(3-((4-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo



10-1

20

Etapas 1: (1S,2S)-2-t4-(Benciloxi)-3-((4-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (mezcla de diastereómeros)



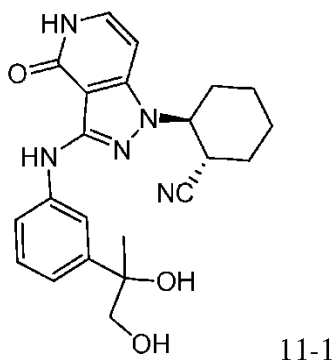
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso una solución del ejemplo 9b (0,13 g, 0,26 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió en porciones borohidruro sódico (30 mg, 0,79 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml) a la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar una mezcla racémica del compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para $C_{28}H_{28}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$: 504, encontrado 504.

10 Etapa 2: (1S,2S)-2-(3-((4-(2,2-Difluoro-1-hidroxiethylfenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (mezcla de diastereómeros)

La desprotección tuvo lugar por un procedimiento similar a como se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 3-1 para proporcionar una mezcla diastereomérica de 10-1. EMBR (IEN) calc. para $C_{22}H_{22}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$: 414, encontrado 414; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 6,68 (d, J = 12 Hz, 1H), 6,11-5,82 (m, 2H), 4,72-4,64 (m, 2H), 3,38-3,35 (m, 1H), 2,20 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,95- 1,13 (m, 6H).

20 **Ejemplo 11-1**

(1S,2S)-2-(3-((3-(1,2-Dihidroxiopropan-2-il)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (mezcla de diastereómeros)



25 A una suspensión de (1S,2S)-2-{4-oxo-3-[3-(2,2,4-trimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (mezcla diastereomérica del Ejemplo 3-38; 10 mg, 0,022 mmol) en THF (1 ml) se añadió HCl (0,4 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC prep. (método posterior) para proporcionar el compuesto del título (mezcla de diastereómeros). EMBR (IEN) calc. para $C_{22}H_{25}N_5O_3$ $[M+H]^+$: 408, encontrado 408.

Instrumento: Gilson 215

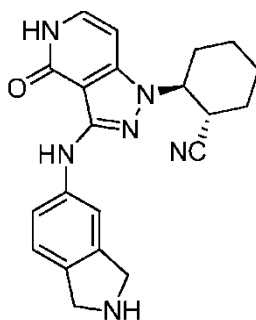
Columna: ASB C-18, 150 x 25mm, 5 μ M

Fase móvil A: Agua (bicarbonato de amonio 0,01 mol/l)

Fase móvil B: Acetonitrilo (neutro)

40 **Ejemplo 12-1**

(1S,2S)-2-(3-(Isoindolin-5-ilamino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (sal de TFA)



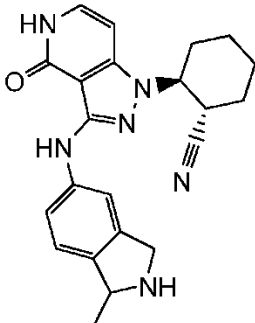
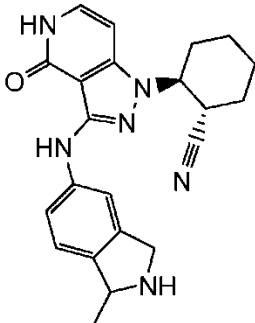
12-1

A una solución agitada de 5-((4-(benziloxi)-1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (preparada de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 3-16; 35 mg, 0,062 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La solución resultante se agitó a ta durante aproximadamente 3 h. La reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo en bruto, que se recogió en MeOH (2 ml) y se purificó por HPLC accionada por masas de fase inversa. La liofilización de las fracciones que contenían el producto deseado proporcionó el compuesto del título en forma de una sal de TFA. EMBR calc. para $C_{21}H_{23}N_6O$ $[M+H]^+$: 375, encontrado: 375. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 11,07 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 9,24 (s a, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,66 (dt, J = 10,8, 4,2 Hz, 1H), 4,47 (t a, J = 4,8 Hz, 2H), 4,41 (t a, J = 5,4 Hz, 2H), 3,31 (solapamiento de m con pico de agua, 1H) 2,16 (d a, J = 10,8 Hz, 1H), 1,86-1,71 (m, 4H), 1,47 (c a, J = 12,6 Hz, 1H), 1,32 (c a, J = 13,2 Hz, 1H).

La Tabla 43 contiene ejemplos que se prepararon de una manera análoga a la del Ejemplo 12-1.

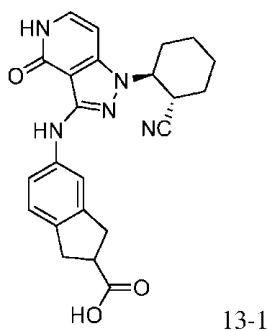
Tabla 43.

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR $[M+H]^+$
12-2		(1S,2S)-2-(3-((4-(1-aminociclobutil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (sal de TFA)	Calc. $[M+Na]$: 425, encontrado 425
12-3		(1S,2S)-2-(3-(((1S y 1R)-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 389, encontrado 389

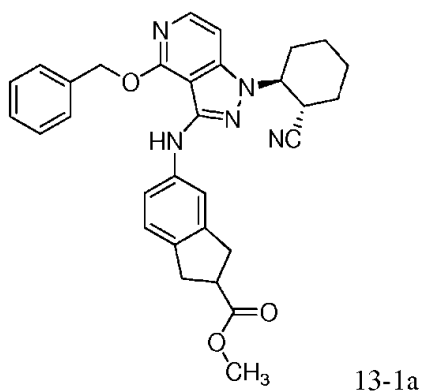
12-4		(1S,2S)-2-(3-(((1S o 1R)-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico A por HPLC usando IC, EtOH al 35 % en Hexanos (con 0,1 % de DEA), Tr = 11 min)	Calc. 389, encontrado 389
12-5		(1S,2S)-2-(3-(((1R o 1S)-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico B por HPLC usando IC, EtOH al 35 % en Hexanos (con 0,1 % de DEA), Tr= 13,8 min)	Calc. 389, encontrado 389

Ejemplo 13-1

5 Ácido 5-((1-((1S,2S)-2-Cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)

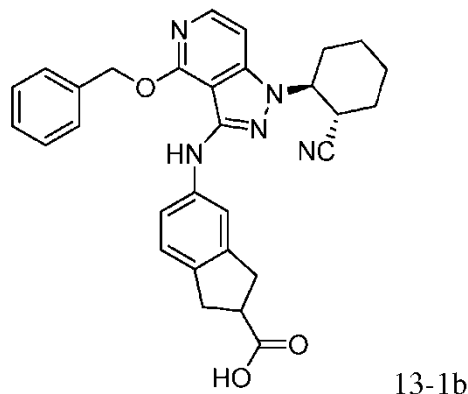


10 Etapa 1: 5-((4-(Benciloxi)-1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de metilo (mezcla de diastereómeros)



En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se pusieron 1-3 (0,80 g, 2,3 mmol), 1-106 (0,70 g, 2,7 mmol), di-*tert*-butil(2',4',6'- triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,70 g, 1,6 mmol), *tris*(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)-cloroformo (0,70 g, 0,68 mmol), acetato potásico (0,30 g, 3,1 mmol) e isopropanol (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 80 °C, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo: 1/3) para proporcionar el compuesto del título (mezcla de diastereómeros): EMBR (IEN) calc. para C₃₁H₃₂N₅O₃ [M+H]⁺: 522, encontrado 522.

Etapla 2: Ácido 5-((4-(benciloxi)-1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)



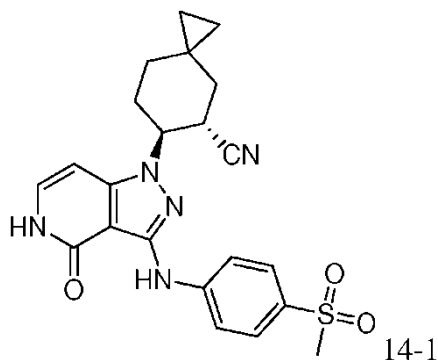
En un matraz de fondo redondo de 25 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se pusieron 13-1a (mezcla de diastereómeros; 0,15 g, 0,29 mmol), metanol (10 ml), hidróxido sódico (50,0 mg, 1,25 mmol) y agua (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 15 °C, después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (mezcla de diastereómeros). EMBR (IEN) calc. para C₃₀H₃₀N₅O₃ [M+H]⁺: 508, encontrado 508.

Etapla 3: Ácido 5-((1-((1S,2S)-2-Cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)

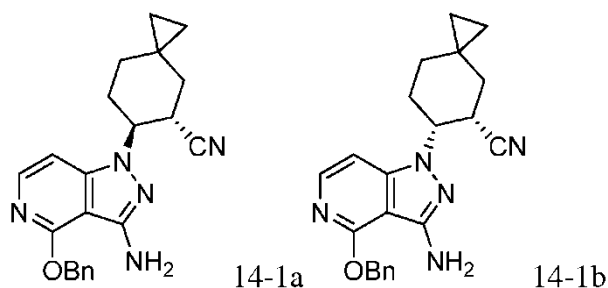
La desprotección fue similar a la descrita para el Ejemplo 3-1 para proporcionar ácido 5-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros). EMBR (IEN) calc. para C₂₃H₂₄N₅O₃ [M+H]⁺: 418, encontrado 418; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s a, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 3,14-3,04 (m, 4H), 2,27-2,14 (m, 1H), 1,89- 1,75 (m, 5H), 1,64-1,38 (m, 3H).

Ejemplo 14-1

Racémico-*trans*-6-(3-((4-(metilsulfonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)spiro[2,5]octano-5-carbonitrilo



Etapla 1: *cis* y *trans* 5'-6-(3-Amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)espiro[2,5]octano-5-carbonitrilo (racémico)

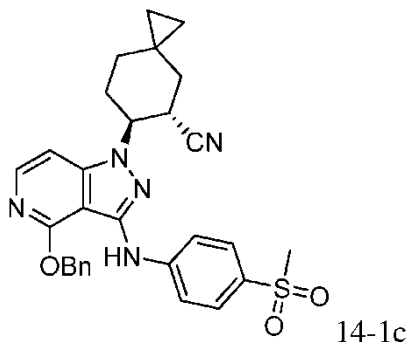


Una mezcla de espiro[2,5]oct-5-eno-6-carbonitrilo (I-110; 1,38 g, 10,4 mmol), DBU (0,32 g, 2,2 mmol) y 4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-amina (I-1; 0,25 g, 1,1 mmol) en EtOH (4 ml) se agitó a 100 °C en un recipiente cerrado herméticamente durante 7 días. Después de la retirada del disolvente al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 5:1) para dar los isómeros individuales *cis/trans* de 6-(3-amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)espiro[2,5]octano-5-carbonitrilo (racémico).

Isómero *trans* 14-1a. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,11-6,96 (m, 5 H), 6,43 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,11 (a, 2H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 1,93- 1,77 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,07-1,02 (m, 1H), 0,69-0,66 (m, 1H), 0,16-0,10 (m, 2H), 0,03- 0,00 (m, 2H).

Isómero *Cis* 14-1b: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,76 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,42-7,4 (m, 2H), 7,35- 7,25 (m, 3H), 6,78 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,42 (a, 2H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H), 1,33-1,21 (m, 1H), 0,81-0,72 (m, 2H), 0,56-0,52 (m, 1H), 0,34-0,31 (m, 2H).

Etapla 2: Racémico-*trans*-6-(4-(benciloxi)-3-((4-(metilsulfonil)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)espiro[2,5]octano-5-carbonitrilo



A una suspensión de *trans*-6-(3-amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)espiro[2,5]octano-5-carbonitrilo (racémica; 50 mg, 0,13 mmol) y KOAc (34 mg, 0,34 mmol) en *i*-PrOH (0,5 ml) se añadió Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0,030 mmol), tBuXPhos (34 mg, 0,080 mmol) y 1-bromo-4-(metilsulfonil)benceno (40 mg, 0,16 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se calentó a 105 °C usando irradiación de microondas durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó por TLC prep. (gel de sílice, Hex:EtOAc = 1:1) para proporcionar racémico-*trans*-6-(4-(benciloxi)-3-((4-(metilsulfonil)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)espiro[2,5]octano-5-carbonitrilo. EMBR calc. para C₂₉H₃₀N₅O₃S [M+H]⁺: 528; encontrado 528; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,63-7,59 (m, 3H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,48-7,4 (m, 3H), 6,94 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,6 (s, 2H), 4,45-4,38 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,37-2,23 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,51- 1,47 (m, 1H), 1,14-1,08 (m, 1H), 0,59-0,47 (m, 4H).

Etapla 3: Racémico-*trans*-6-(3-((4-(metilsulfonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)espiro[2,5]octano-5-carbonitrilo

Una mezcla de 14-1c racémico (37 mg, 0,070 mmol) y Pd/C (10 mg) en THF/EtOAc (1 ml, 1/1) se agitó a ta en una atmósfera de H₂ (0,1 MPa (15 psi)) durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se lavó con MeOH seguido de THF para dar racémico-*trans*-6-(3-((4-(metilsulfonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)espiro[2,5]octano-5-carbonitrilo. EMBR (IEN) calc. para C₂₂H₂₅N₅O₃S [M+H]⁺: 438, encontrado 438. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11,18 (s, 1H), 8,72 (s, 1 H), 7,88-7,79 (m, 4H), 7,32-7,24 (m, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,90-4,79 (m, 1H), 3,49- 3,42 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,04-1,91 (m, 3H), 1,44-1,41 (m, 1H), 1,00-0,98 (m, 1H), 0,50-0,36 (m, 4H).

La Tabla 44 desvela Ejemplos que se prepararon de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 14-1, usando

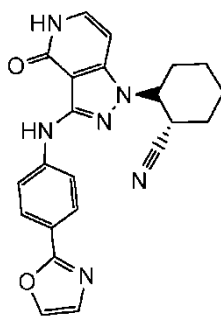
los intermediarios adecuados.

Tabla 44.

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
14-2		Racémico-trans-4-((1-(5-cianoespiro[2,5]-octan-6-il)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo-[4,3-c]piridin-3-il)amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	Calc. 467, encontrado 467
14-3		Racémico-cis-6-(3-((4-(metilsulfonil)fenil)-amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il)espiro[2,5]octano-5-carbonitrilo	Calc. 438, encontrado 438

5 Ejemplo 15

(1S,2S)-2-(3-([4-(1,3-Oxazol-2-il)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo



15-1

10

Se añadieron (1S,2S)-2-(3-amino-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (I-10; 52 mg, 0,20 mmol), 2-(4-bromofenil)oxazol (53,8 mg, 0,240 mmol), Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,024 mmol), *t*-Bu-XPhos (20,4 mg, 0,0480 mmol) y acetato potásico (39,3 mg, 0,400 mmol) y 2-propanol (2,50 ml) en un vial y el vial se cerró herméticamente y se desgasificó mediante evacuación/recarga con argón. La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 2 horas, después se enfrió, se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 5 %-50 % en agua con modificador de 0,1 % de TFA). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA). EMBR (IEN) calc. para C₂₂H₂₁N₆O₂ [M+H]⁺: 401, encontrado 401. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,20 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz), 8,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,85 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H, *J* = 7,3, 5,8 Hz), 6,75 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz), 4,77 (m, 1H), 2,25 (d, 1H, *J* = 11,1 Hz), 1,96 (m, 2H), 1,84 (m, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,44 (m, 1H).

15

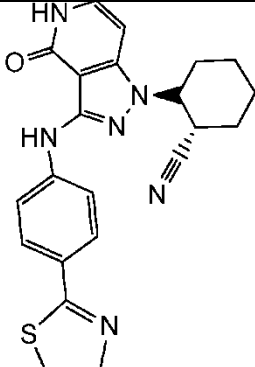
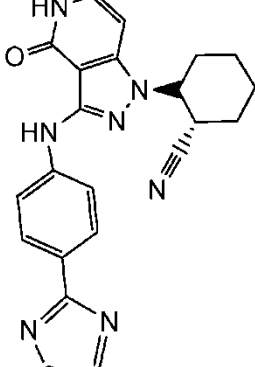
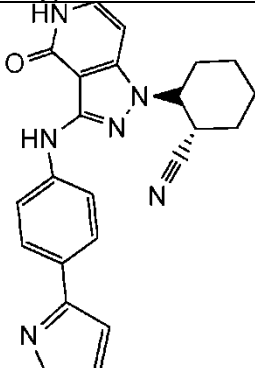
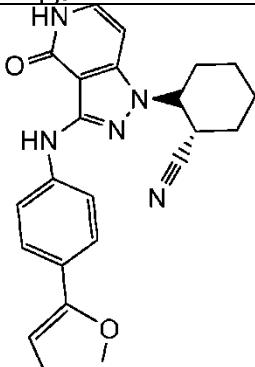
20

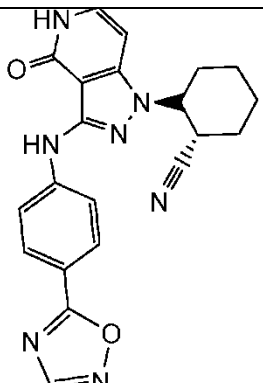
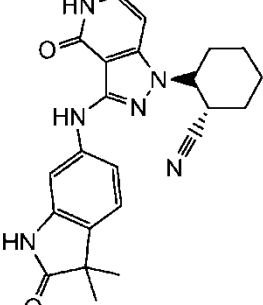
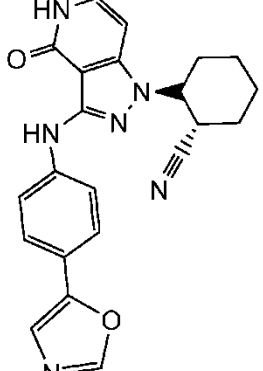
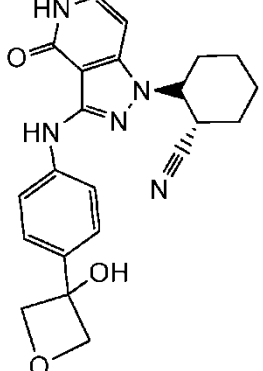
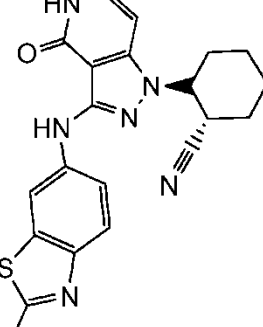
La Tabla 45 desvela Ejemplos que se prepararon de manera análoga al Ejemplo 15-1, partiendo con de la carbonilpiridona enantiopura adecuada y bromuro. En casos seleccionados, el procedimiento general se modificó para utilizar como alternativa Pd₂(dba)₃-CHCl₃ en DMF o una mezcla de DMF y 2-propanol como disolvente, a 70-90 °C. Para los Ejemplos 15-33, 15-37 y 15-38 se usó EMBR en modo de ionización negativo para el análisis con una fase móvil de ACN al 10 % en agua (con NH₄HCO₃).

25

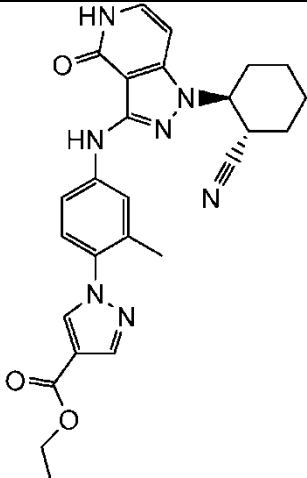
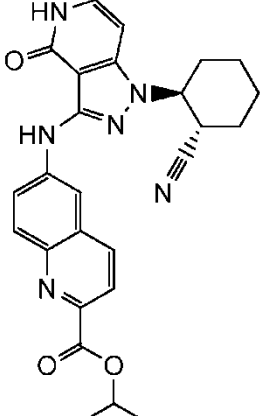
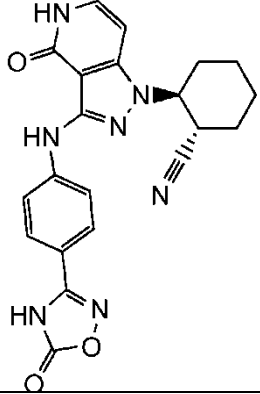
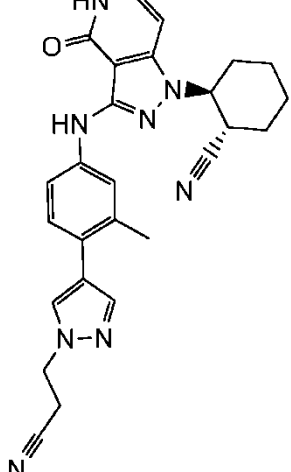
Tabla 45.

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
---------	------------	----------------------	-------------------------

15-2		(1S,2S)-2-(4-oxo-3-((4-(1,3-tiazol-2-yl)fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 417, encontrado 417
15-3		(1S,2S)-2-(3-([4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 402, encontrado 402
15-4		(1S,2S)-2-{3-[(4-isoxazol-3-il)fenil]amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 401, encontrado 401
15-5		(1S,2S)-2-{3-[(4-isoxazol-5-il)fenil]amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 401, encontrado 401

15-6		(1S,2S)-2-(3-([4-(1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 402, encontrado 402
15-7		(1S,2S)-2-(3-((3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-6-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 417, encontrado 417
15-8		(1S,2S)-2-(3-([4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 401, encontrado 401
15-9		(1S,2S)-2-(3-([4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 406, encontrado 406
15-10		(1S,2S)-2-(3-([2-metil-1,3-benzotiazol-6-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 405, encontrado 405

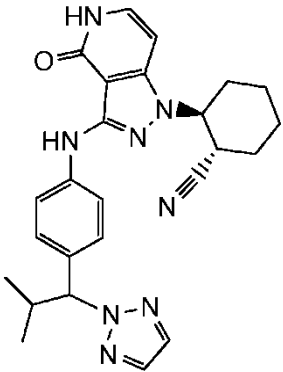
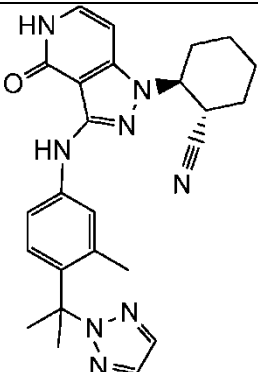
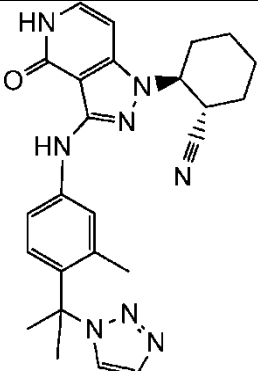
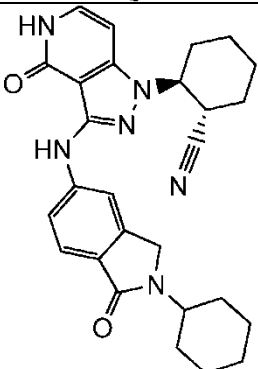
15-11		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-119a)	Calc. 446, encontrado 446
15-12		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-[(1R o 1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-119b)	Calc. 446, encontrado 446
15-13		(1S,2S)-2-(3-([4-(3-metiloxetan-3-il)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 404, encontrado 404
15-14		(1S,2S)-2-[3-((4-[1-(2-cianoetil)-1H-pirazol-4-il]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 453, encontrado 453

15-15		1-[4-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-il)amino)-2-metilfenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo	Calc. 486, encontrado 486
15-16		6-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-il)amino)quinolina-2-carboxilato de isopropilo	Calc. 471, encontrado 471
15-17		(1S,2S)-2-(4-oxo-3-([4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexano-carbonitrilo	Calc. 418, encontrado 418
15-18		(1S,2S)-2-[3-((4-[1-(2-cianoetil)-1H-pirazol-4-il]-3-metilfenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il)ciclohexano-carbonitrilo	Calc. 467, encontrado 467

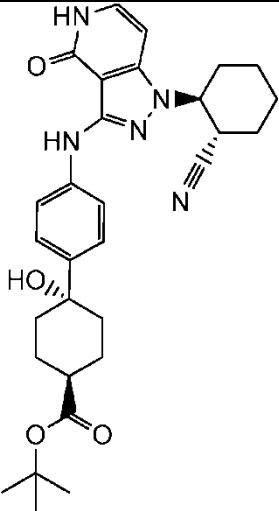
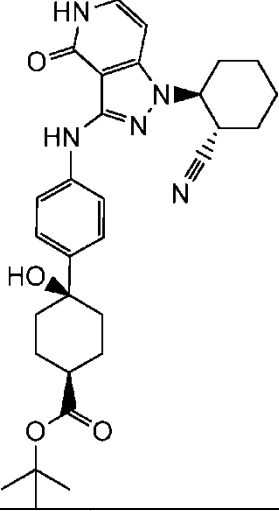
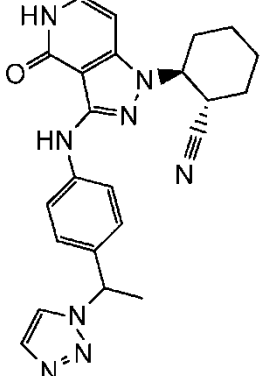
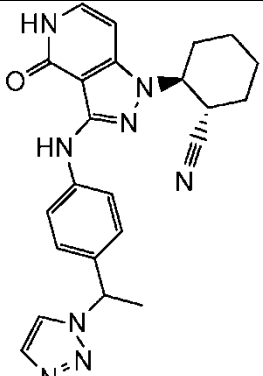
15-19		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-[1-trifluorometil]ciclopropil]fenilo)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 442, encontrado 442
15-20		(1S,2S)-2-(3-[(2-terc-butil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 445, encontrado 445
15-21		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-[(1S o 1R)-1-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico A por HPLC usando IB, EtOH al 40 % (con 0,1 % de DEA) en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 10,8 min)	Calc. 429, encontrado 360 [M- 68] triazol
15-22		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-[(1R o 1S)-1-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico B por HPLC usando IB, EtOH al 40 % (con 0,1 % de DEA) en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 14,2 min)	Calc. 429, encontrado 360 [M- 68] triazol

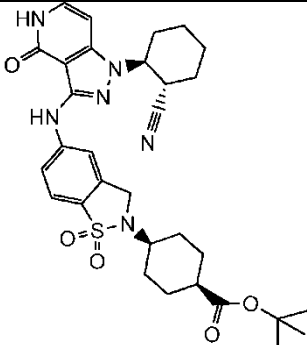
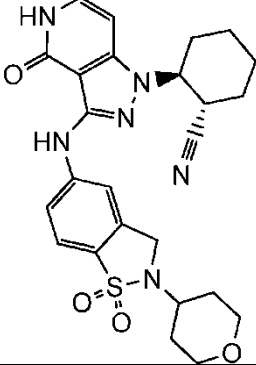
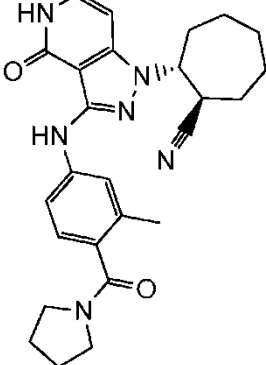
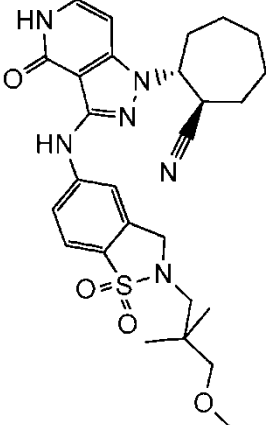
15-23		(1S,2S)-2-[3-((4-((1R o 1S)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenil)-amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico A por HPLC usando IB, EtOH al 30 % (con 0,1 % de DEA) en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 12,5 min)	Calc. 457, encontrado 388 [M- 68] triazol
15-24		(1S,2S)-2-[3-((4-((1S o 1R)-2-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenil)-amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico B por HPLC usando IB, 4=EtOH al 30 % (con 0,1 % de DEA) en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 18 min)	Calc. 457, encontrado 388 [M- 68] triazol
15-25		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-piperidin-4-ilfenil)-amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 417, encontrado 417
15-26		(1S,2S)-2-[3-((2-acetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-58a)	Calc. 417, encontrado 417

15-27		(1S,2S)-2-(3-((1R o 1S)-1-(difluorometil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexano-carbonitrilo (sal de HCl) (Derivado de Pico A por HPLC usando IC, EtOH al 30 % en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 19,29 min)	Calc. 425, encontrado 425
15-28		(1S,2S)-2-(3-((1S o 1R)-1-(difluorometil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexano-carbonitrilo (sal de HCl) (Derivado de Pico B por HPLC usando IC, EtOH al 30 % en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 22,3 min)	Calc. 425, encontrado 425
15-29		(1S,2S)-2-[3-((4-[1-metil-1-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 443, encontrado 374 [M- 68] triazol
15-30		(1S,2S)-2-[3-((4-[(1S o 1R)-2-metil-1-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propil]fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico A por HPLC usando I A, EtOH al 30 % en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 7,08 min)	Calc. 457, encontrado 457

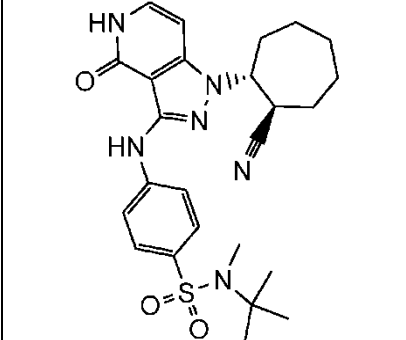
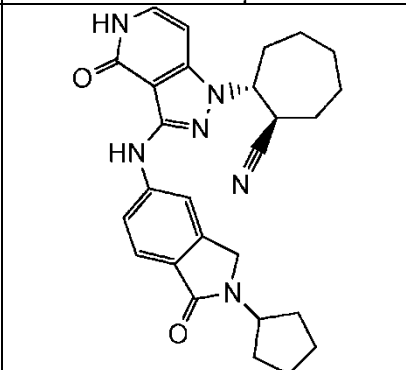
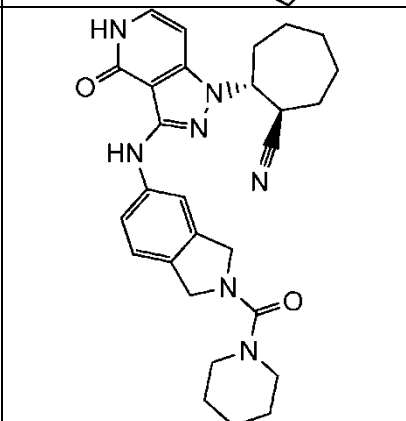
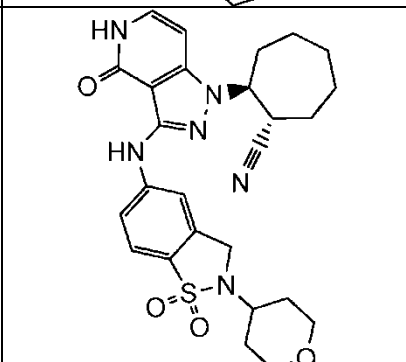
15-31		(1S,2S)-2-[3-((4-((1R o 1S)-2-metil-1-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propil]fenil)-amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)]ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico B por HPLC usando I A, EtOH al 30 % en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 8,67 min)	Calc. 457, encontrado 457
15-32		(1S,2S)-2-[3-((3-metil-4- [1- metil-1-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-1-il)]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 457, encontrado 457
15-33		(1S,2S)-2-[3-((3-metil-4- [1- metil-1-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. [M-H] 455, encontrado 455
15-34		(1S,2S)-2-[3- [(2-ciclohexil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)]ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 471, encontrado 471

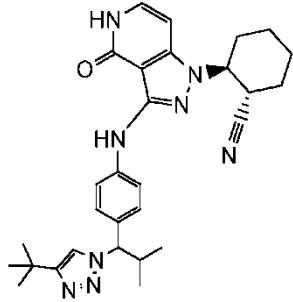
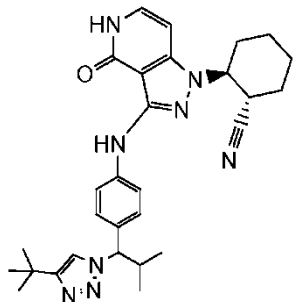
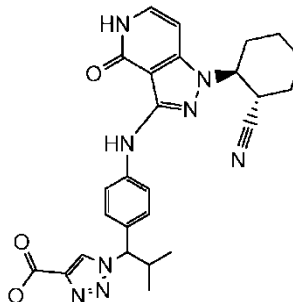
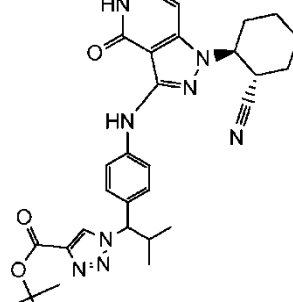
15-35		(1S,2S)-2-[3-((3-metil-4- [(1S o 1R)-2-metil-1-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)propil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico A por HPLC usando IA, EtOH al 10 % en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 17,43 min)	Calc. 471, encontrado 471
15-36		(1S,2S)-2-[3-((3-metil-4-[(1R o 1S)-2-metil-1-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)propil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico B por HPLC usando IA, EtOH al 10 % en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 22,05 min)	Calc. 471, encontrado 471
15-37		(1S,2S)-2-[3-((3-metil-4- [(1S o 1R)-2-metil-1-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico A por HPLC usando IA, EtOH al 20 % en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 4,36 min)	Calc. [M-H] 469, encontrado 469
15-38		(1S,2S)-2-[3-((3-metil-4-[(1R o 1S)-2-metil-1-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico B por HPLC usando IA, EtOH al 20 % en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 6,11 min)	Calc. [M-H] 469, encontrado 469

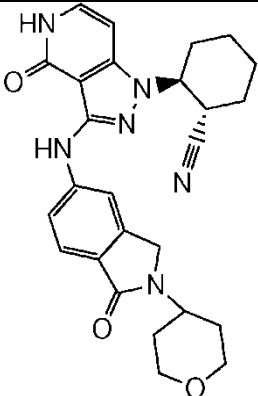
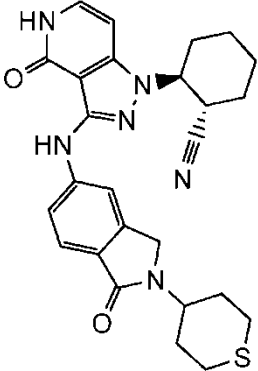
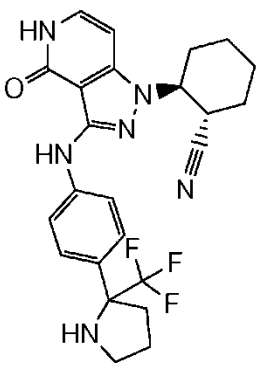
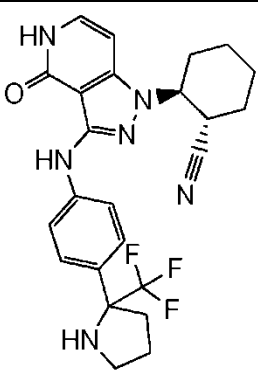
15-39		(1S,4S y 1R,4R)-4-(4-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de <i>terc</i> -butilo (a partir de I-158)	Calc. 532, encontrado 532
15-40		(1S,4R y 1R,4S)-4-(4-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de <i>terc</i> -butilo (a partir de I-159)	Calc. 532, encontrado 532
15-41		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-[(1R o 1S)-1-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico A por HPLC usando IA, EtOH al 30 % en Hexanos, Tr = 26,1 min)	Calc. 429, encontrado 360 [M- 68] triazol
15-42		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-[(1S o 1R)-1-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico B por HPLC usando IA, EtOH al 30 % en Hexanos, Tr = 33,8 min)	Calc. 429, encontrado 360 [M- 68] triazol

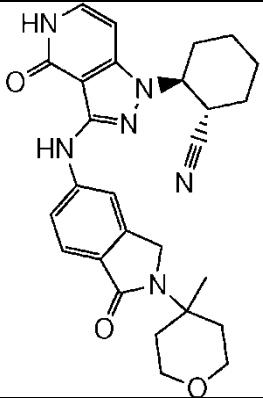
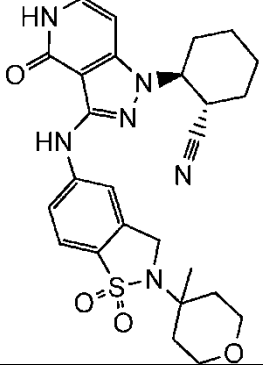
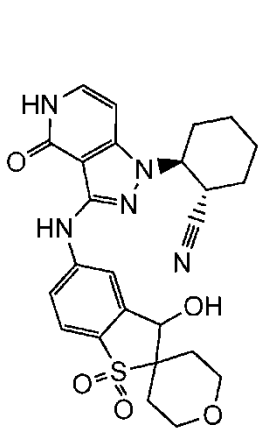
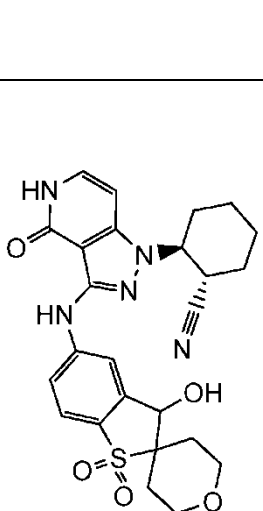
15-43		(1S,4S)- 4-(5-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-1,1-dioxidobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)ciclohexanocarboxilato de <i>terc</i> -butilo (a partir de I-156)	Calc. 607, encontrado 607
15-44		(1S,2S)-2-(3-([1,1-dioxido-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il]-amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 509, encontrado 509
15-45		(1R,2R o 1S,2S)-2-(3-([3-metil- 4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-15)	Calc. 459, encontrado 459
15-46		(1R,2R o 1S,2S)-2-(3-([2-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-15)	Calc. 539, encontrado 539

15-47		(1S,2S o 1R,2R)-2-(3-([3-metil- 4-(pirrolidin- 1-ilcarbonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-16)	Calc. 459, encontrado 459
15-48		<i>N-terc-butil-4-({1-[(1S,2S o 1R,2R)-2-cianocicloheptil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il}amino)-N-metilbencenosulfonamida</i> (a partir de I-16)	Calc. 497, encontrado 497
15-49		(1S,2S o 1R,2R)-2-(3-([2-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-16)	Calc. 539, encontrado 539
15-50		(1S,2S o 1R,2R)-2-{3-[(2-ciclopentil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isotindol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-16)	Calc. 471, encontrado 471

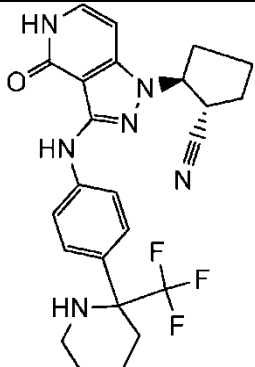
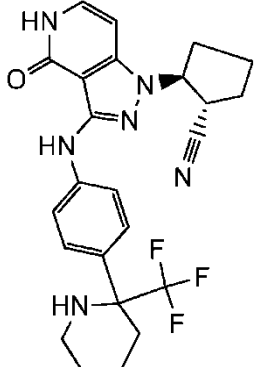
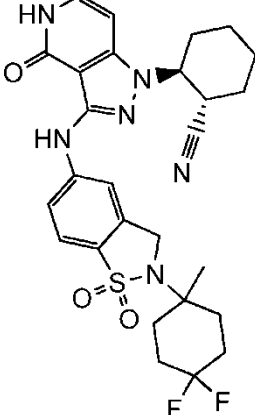
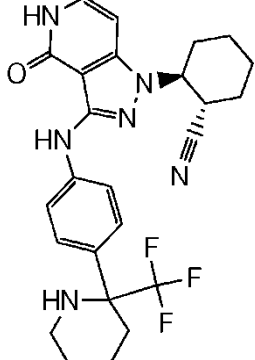
15-51		<i>N-terc-butil-4-((1-[(1R,2R o 1S,2S)-2-cianocicloheptil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-amino)-N-metilbencenosulfonamida (a partir de I-15)</i>	Calc. 497, encontrado 497
15-52		(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> o 1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-{3-[(2-ciclopentil-1-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-15)	Calc. 471, encontrado 471
15-53		(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> o 1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(4-oxo-3-[[2-(piperidin-1-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-5-il]amino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-15)	Calc. 500, encontrado 500
15-54		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> o 1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(3-[[1,1-dioxido-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-16)	Calc. 523, encontrado 523

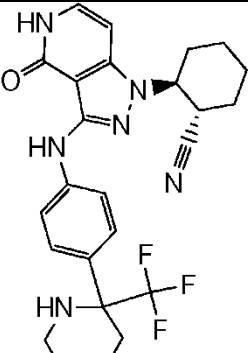
15-55		(1S,2S)-2-[3-((4-((1S o 1R)-1-(4- <i>tert</i> -butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)]ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico A por HPLC en piridona libre usando Lux Cellulose- 2, EtOH al 25 % en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 12,98 min)	Calc. 513, encontrado 388 [M- 124] triazol
15-56		(1S,2S)-2-[3-((4-((1R o 1S)-1-(4- <i>tert</i> -butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)]ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico B por HPLC usando Lux Cellulose-2, EtOH al 25 % en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 15,49 min)	Calc. 513, encontrado 388 [M- 124] triazol
15-57		1-((1S o 1R)-1-[4-((1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino]fenil)-2-metilpropil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (Derivado de Pico A por HPLC usando IA, EtOH al 10 % en MTBE, Tr= 8,42 min)	Calc. 557, encontrado 388 [M- 124] triazol
15-58		1-((1R o 1S)-1-[4-((1-[(1S,2S)-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-amino]fenil)-2-metilpropil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (Derivado de Pico B por HPLC usando IA, EtOH al 10 % en MTBE, Tr = 10,15 min)	Calc. 557, encontrado 388 [M- 124] triazol

15-59		(1S,2S)-2-(4-oxo-3-([1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-yl]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 473, encontrado 473
15-60		(1S,2S)-2-(4-oxo-3-([1-oxo-2-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-yl)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-yl]amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 489, encontrado 489
15-61		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-[(2R o 2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico A por HPLC usando OD-H, EtOH al 10 % en Hexanos, Tr = 25,24 min)	Calc. 471, encontrado 471
15-62		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-[(2S o 2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico B por HPLC usando OD-H, EtOH al 10 % en Hexanos, Tr = 30,36 min)	Calc. 471, encontrado 471

15-63		(1S,2S)-2-(3-([2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 487, encontrado 487
15-64		(1S,2S)-2-(3-([2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 523, encontrado 523
15-65		(1S,2S)-2-(3-([(3S o 3R)-3-hidroxi-1,1-dioxido-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-espiro [1-benzotiofeno-2,4'-piran]-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico A por HPLC usando IA, EtOH al 30 % (con 0,1 % de DEA) en Hexanos (con 0,1 % de DEA), Tr = 15 min)	Calc. 510, encontrado 510
15-66		(1S,2S)-2-(3-([(3R o 3S)-3-hidroxi-1,1-dioxido-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-espiro[1-benzotiofeno-2,4'-piran]-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo (Derivado de Pico B por HPLC usando IA, EtOH al 30 % (con 0,1 % de DEA) en Hexanos (con 0,1 % de DEA), Tr = 20,5 min)	Calc. 510, encontrado 510

15-67		(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> o 1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[3-((3-metil- 4-[(1 <i>S</i> o 1 <i>R</i>)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-15. Derivado del Pico A por HPLC usando IA, EtOH al 20 % en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 2,43 min)	Calc. 460, encontrado 460
15-68		(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> o 1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[3-((3-metil- 4-[(1 <i>R</i> o 1 <i>S</i>)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-15. Derivado del Pico B por HPLC usando IA, EtOH al 20 % en Hexanos (con 0,1 % de TEA), Tr = 3,93 min)	Calc. 460, encontrado 460
15-69		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> o 1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[4-oxo-3-((4- [(2 <i>S</i> o 2 <i>R</i>)-2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]-cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-16 e I-167)	Calc. 499, encontrado 499
15-70		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> o 1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[4-oxo-3-((4- [(2 <i>R</i> o 2 <i>S</i>)-2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il]-cicloheptanocarbonitrilo (a partir de I-16 e I-166)	Calc. 499, encontrado 499

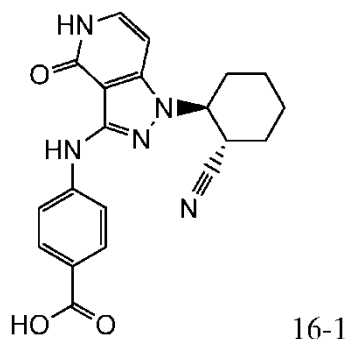
15-71		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-[(2S o 2R)-2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-ciclopentanocarbonitrilo (a partir de I-167)	Calc. 471, encontrado 471
15-72		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-[(2R o 2S)-2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-ciclopentanocarbonitrilo (a partir de I-166)	Calc. 471, encontrado 471
15-73		(1S,2S)-2-(3-[[2-(4,4-difluoro-1-metilciclohexil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 557, encontrado 557
15-74		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-[(2S o 2R)-2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-167)	Calc. 485, encontrado 485

15-75		(1S,2S)-2-[4-oxo-3-((4-[(2R o 2S)-2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-ciclohexanocarbonitrilo (a partir de I-166)	Calc. 485, encontrado 485
-------	---	---	---------------------------

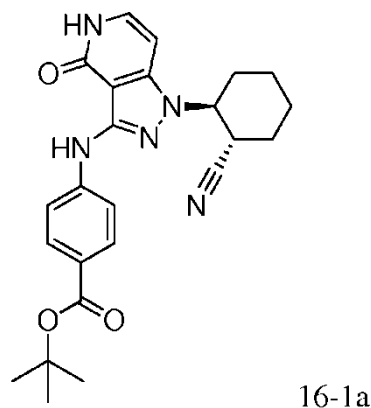
Ejemplo 16-1

Ácido 4-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)benzoico, HCl

5



Etapla 1: 4-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)benzoato de *tert*-butilo



10

Se combinaron (1S,2S)-2-(3-amino-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (1-10; 100 mg, 0,389 mmol), 4-bromobenzoato de *tert*-butilo (90 µl, 0,47 mmol), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (33,0 mg, 0,078 mmol) y acetato potásico (114 mg, 1,17 mmol) en un vial de microondas y se disolvieron en 2-propanol (2 ml). Se burbujeó argón a través durante 10 minutos, seguido de la adición de Pd₂(dba)₃ (35,6 mg, 0,0390 mmol). Después, el vial se cerró herméticamente y se lavó abundantemente con más argón. La reacción se agitó a 85 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 25-75 % en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron al vacío para dar 4-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)benzoato de *tert*-butilo. EMBR (IEN) calc. para C₂₄H₂₈N₅O₃ [M+H]⁺: 434, encontrado 434.

15

20

Etapla 2: Ácido 4-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)benzoico (sal de HCl)

25

Se disolvió 4-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)benzoato de *tert*-butilo (150 mg, 0,346 mmol) en ácido clorhídrico (5,0 ml, 20 mmol, 4,0 M en dioxano) y se agitó a temperatura

ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío para dar ácido 4-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)benzoico (sal de HCl). EMBR (IEN) calc. para $C_{20}H_{20}N_5O_3$ $[M+H]^+$: 378, encontrado 378. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,16 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,86 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,25 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,77-4,69 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 3H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,42-1,34 (m, 1H).

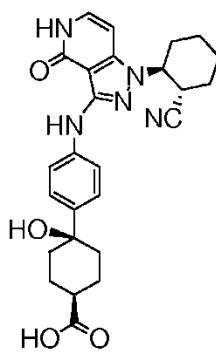
La Tabla 46 contiene Ejemplos que se prepararon de una manera análoga a la del Ejemplo 16-1. En casos seleccionados, el procedimiento general se modificó para utilizar como alternativa HCl o TFA como el ácido y DCM o Dioxano como disolvente.

Tabla 46.

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR $[M+H]^+$
16-2		ácido (1S,4S)-4-(5-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-il)amino)-1,1-dioxidobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)ciclohexanocarboxílico (a partir de I-156,15-43)	Calc. 551, encontrado 551
16-3		ácido (1R,4R)-4-(5-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-il)amino)-1,1-dioxidobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)ciclohexanocarboxílico (a partir de I-157)	Calc. 551, encontrado 551

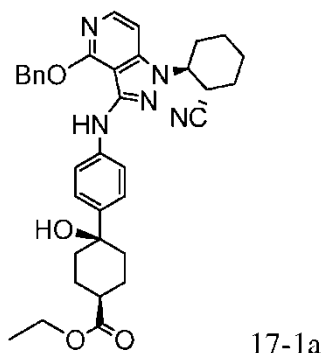
Ejemplo 17-1

- 15 Ácido (1R,4S y 1S,4R)-4-(4-(1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilamino)-fenil)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico



17-1

Etapa 1: (1R,4S y 1S,4R)-4-(4-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-amino)fenil)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo



Se sintetizó (1R,4S y 1S,4R)-4-(4-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-amino)fenil)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo por un procedimiento similar al descrito para 4-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)benzoato de *terc*-butilo (Ejemplo 16-1a) a partir de I-161. EMBR (IEN) calc. para C₃₅H₄₀N₅O₄ [M+H]⁺: 594, encontrado 594.

Etapa 2: Ácido (1R,4S y 1S,4R)-4-(4-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico

A una mezcla de (1R,4S y 1S,4R)-4-(4-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (38 mg, 0,075 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió gota a gota una solución de hidróxido de litio (9,04 mg, 0,377 mmol) en agua (3 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después el pH se ajustó a 6 con 1:19 de una solución tampón de hidrogenofosfato disódico 0,067 M y fosfato potásico monobásico 0,067 M. La solución se extrajo con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC accionada por masas de fase inversa (XBridge RP18; acetonitrilo al 40-56 %/agua) para proporcionar ácido (1R,4S y 1S,4R)-4-(4-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico. EMBR (IEN) calc. para C₂₆H₃₀N₅O₄ [M+H]⁺: 476, encontrado 476; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,05 (s a, 1H), 11,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,73-4,65 (m, 2H), 2,25-2,22 (m, 2H), 1,94-1,70 (m, 14H), 1,65-1,35 (m, 2H).

La Tabla 47 desvela un Ejemplo que se preparó por un método similar al descrito para el Ejemplo 17.

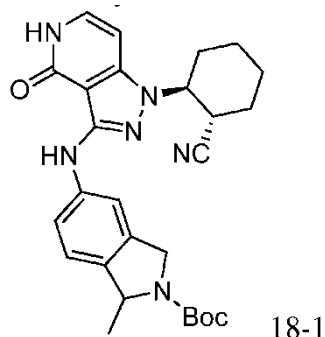
Tabla 47.

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
17-2		ácido (1S,4S y 1R,4R)-4-[4-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil]-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (a partir de I-160)	Calc. 476, encontrado 476

Ejemplo 18-1

5-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-1-metilisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo

5

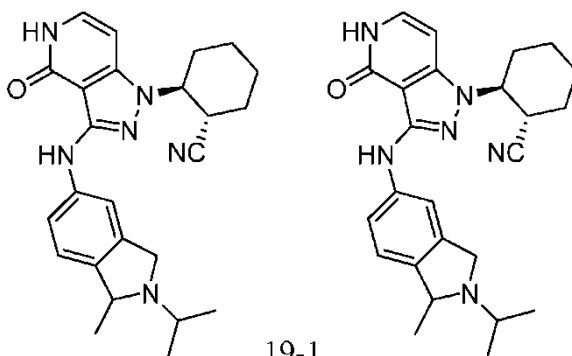


18-1

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml, se pusieron (1S,2S)-2-(3-(((1S y 1R)-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (Ejemplo 12-3; 70 mg, 0,18 mmol), trietilamina (36,5 mg, 0,360 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (59 mg, 0,27 mmol) y diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó durante 50 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 100 %) para dar 5-((1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-1-metilisoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo. EMBR (IEN) calc. para C₂₇H₃₃N₆O₃ [M+H]⁺: 489, encontrado 489; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,69-4,41 (m, 3H), 3,38-3,31 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,89-1,35 (m, 10H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplos 19-1 y 19-2

(1S,2S)-2-(3-(((S o R)-2-Isopropil-1-metilisoindolin-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo y (1S,2S)-2-(3-(((S o R)-2-Isopropil-1-metilisoindolin-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo



19-1

19-2

25

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml, se disolvió (1S,2S)-2-(3-(((1S y 1R)-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (Ejemplo 12-3; 0,16 g, 0,41 mmol) en metanol (10 ml) y propan-2-ona (2,0 ml). La mezcla se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. Se añadió por lotes borohidruro sódico (0,31 g, 8,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 16 h más a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con MeOH al 2-10 % en DCM para proporcionar (1S,2S)-2-(3-(2-isopropil-1-metilisoindolin-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo. El producto racémico se separó por HPLC prep. quiral con las siguientes condiciones: columna, Chiralpak IA, fase móvil, hexano (con 0,2 % de isopropanol) e isopropanol (para al 15 %, hexano en 12 min); detector, UV 254/220 nm para proporcionar (1S,2S)-2-(3-(((5 o 5)-2-isopropil-1-metilisoindolin-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo y (1S,2S)-2-(3-(((R o S)-2-isopropil-1-metilisoindolin-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo. Pico A (19-1): Tr = 9,72 min. EMBR (IEN) calc. para C₂₅H₃₁N₆O [M+H]⁺: 431, encontrado 431; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,69 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 6,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,61-4,54 (m, 2H), 4,36-4,18 (m, 2H), 3,48-3,33 (m, 2H), 2,34-2,31 (m, 1H), 2,14-1,82 (m, 5H), 1,67-1,45 (m, 5H), 1,30-1,28 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,21-1,19 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

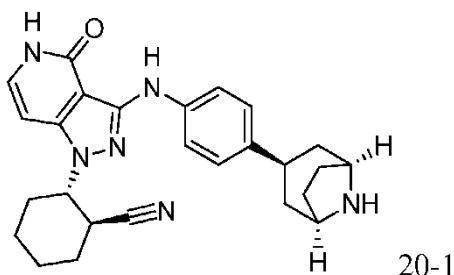
35

40

Pico B (19-2): Tr = 12,74 min. EMBR (IEN) calc. para $C_{25}H_{31}N_6O$ $[M+H]^+$: 431, encontrado 431; RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 6,69 (c 5 7 = 7,2 Hz, 1H), 4,61-4,54 (m, 2H), 4,36-4,18 (m, 2H), 3,45-3,33 (m, 2H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,13-1,82 (m, 5H), 1,67-1,43 (m, 5H), 1,30-1,28 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,21-1,19 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 20-1

Clorhidrato de (1S,2S)-2-(3-((4-((1R,3S,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 25 ml, se disolvió una solución de (1R,3S,5S)-3-(4-((1-(1S,2S)-2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 3-166; 29 mg, 0,050 mmol) en acetato de etilo (8 ml). Se burbujeó gas de cloruro de hidrógeno en la solución para obtener una solución saturada, después la mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. La reacción se filtró y el sólido se lavó con éter (50 ml) para proporcionar clorhidrato de (1S,2S)-2-(3-((4-((1R,3S,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo. EMBR (IEN) calc. para $C_{26}H_{31}N_6O$ $[M+H]^+$: 443, encontrado 443; RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,22-7,17 (m, 3H), 6,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,18-1,51 (m, 15H).

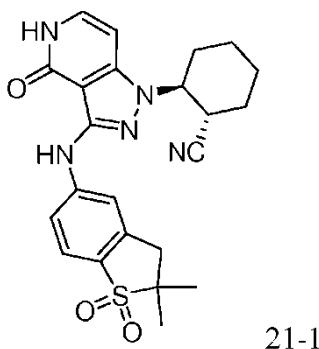
La Tabla 48 desvela un Ejemplo, que se preparó de manera análoga al Ejemplo 20-1, partiendo del Ejemplo 3-165.

Tabla 48.

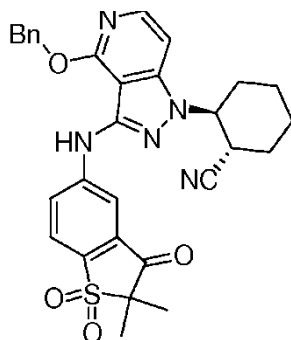
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR $[M+H]^+$
20-2		Clorhidrato de (1S,2S)-2-(3-((4-((1R,3R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 443, encontrado 443

Ejemplo 21-1

(1S,2S)-2-(3-((2,2-Dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo



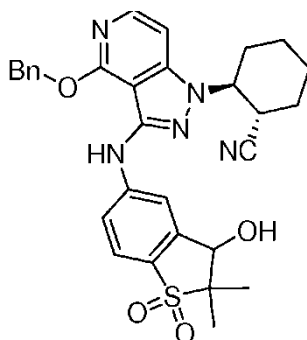
Etapa 1: (1S,2S)-2-(4-(Benciloxi)-3-((2,2-dimetil-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazolo

[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo

21-1a

- 5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió acetato potásico (56,5 mg, 0,576 mmol), 2-di-*terc*-butilfosfino-2'4'6-triisopropilbifenilo (92 mg, 0,22 mmol), aducto de *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0) cloroformo (75 mg, 0,072 mmol), 1,1-dióxido de 5-bromo-2,2-dimetilbenzo[*b*]tiofen-3(2H)-ona (I-162f; 0,10 g, 0,34 mmol), (1*S*,2*S*)-2-(3-amino-4-(benciloxi)-1*H*-pirazolos[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (I-1; 0,10 g, 0,29 mmol) y 2-propanol (30 ml). La mezcla se agitó durante 4 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/petróleo (1:2) para proporcionar (1*S*,2*S*)-2-(4-(benciloxi)-3-((2,2-dimetil-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-5-il)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo. EMBR (IEN) calc. para C₃₀H₃₀N₅O₄S [M+H]⁺: 556, encontrado 556.

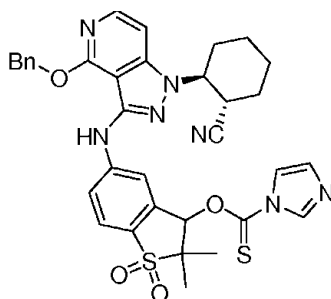
- 15 Etapa 2: 2-((1*S*,2*S*)-2-(4-(Benciloxi)-3((3-hidroxi-2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-5-il)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo



21-1b

- 20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadió borohidruro sódico (22,5 mg, 0,594 mmol) a una solución de (1*S*,2*S*)-2-(4-(benciloxi)-3-((2,2-dimetil-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-5-il)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (0,11 g, 0,20 mmol) en metanol (20 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua (3 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/petróleo (1:1) para proporcionar (1*S*,2*S*)-2-(4-(benciloxi)-3((3-hidroxi-2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-5-il)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo. EMBR (IEN) calc. para C₃₀H₃₂N₅O₄S [M+H]⁺: 558, encontrado 558.

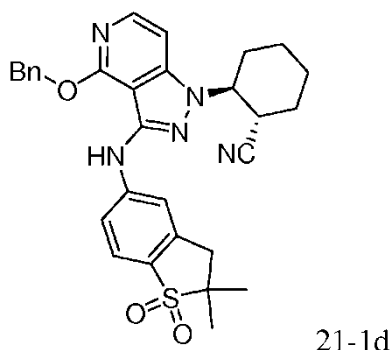
- 30 Etapa 3: O-(5-((4-(Benciloxi)-1-((1*S*,2*S*)-2-cianociclohexil)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-3-il)-1*H*-imidazol-1-carbotioato



21-1c

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso una solución de (1S,2S)-2-(4-(benciloxi)-3-((3-hidroxi-2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (20 mg, 0,036 mmol) en diclorometano (5 ml), seguido de la adición de 4-dimetilamiopiridina (87 mg, 7,2 μ mol) y di(1H-imidazol-1-il)metanotona (9,6 mg, 0,054 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC prep., eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar O-(5-((4-(benciloxi)-1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-3-il)-1H-imidazol-1-carbotioato. EMBR (IEN) calc. para $C_{34}H_{34}N_7O_4S_2$ $[M+H]^+$: 668, encontrado 668.

- 10 Etapa 4: (1S,2S)-2-(4-(Benciloxi)-3-((2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo



- 15 En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 50 ml se puso una solución de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (26 mg, 0,16 mmol), (9-(5-((4-(benciloxi)-1-((1S,2S)-2-cianociclohexil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-3-il)-1H-imidazol-1-carbotioato (0,10 g, 0,16 mmol) y tributielstanano (92 mg, 0,31 mmol) en tolueno (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 1 h a 110 °C. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo para proporcionar (1S,2S)-2-(4-(benciloxi)-3-((2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo. EMBR (IEN) calc. para $C_{30}H_{32}N_5O_3S$ $[M+H]^+$: 542, encontrado 542.

Etapa 5: (1S,2S)-2-(3-((2,2-Dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo

- 25 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió paladio sobre carbono (80 mg, 0,075 mmol, 10 %p), (1S,2S)-2-(4-(benciloxi)-3-((2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-5-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo (75 mg, 0,14 mmol) y acetato de etilo (15 ml). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1,5 atm). El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar (1S,2S)-2-(3-((2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenczo[b]tiofen-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo. EMBR (IEN) calc. para $C_{23}H_{26}N_5O_3S$ $[M+H]^+$: 452, encontrado 452; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,36-2,21 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 3H), 1,38 (s, 6H), 0,65 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

La Tabla 49 contiene Ejemplos que se prepararon de una manera análoga a la del Ejemplo 21-1 partiendo del intermedio de tiofeno adecuado.

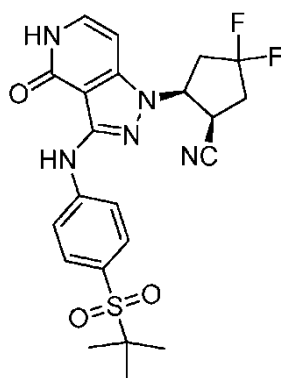
Tabla 49.

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR $[M+H]^+$
21-2		(1S,2S)-2-(3-((1,1-Dioxido-3H-espiro[benzo[b]tiofeno-2,1'-ciclohexan]-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 492, encontrado 492

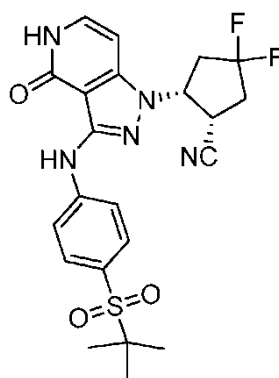
21-3		(1S,2S)-2-{3-[(1,1-dioxido-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-espiro[1-benzotiofeno-2,4'-piran]-5-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il}ciclohexanocarbonitrilo	Calc. 494, encontrado 494
------	--	---	---------------------------

Ejemplos 22-1 y 22-2

- 5 (1R,2S o 1S,2R)-2-(3-((4-(*tert*-Butilsulfonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4,4-difluorociclopentanocarbonitrilo y (1R,2S o 1S,2R)-2-(3-((4-(*tert*-Butilsulfonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4,4-difluorociclopentanocarbonitrilo

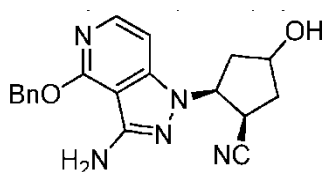


22-1

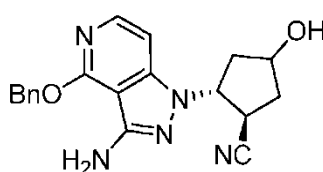


22-2

- 10 Etapa 1: (1S,2R y 1R,2S)-2-(3-Amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4-hidroxyciclopentanocarbonitrilo y (1S,2S y 1R,2R)-2-(3-amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4-hidroxyciclopentanocarbonitrilo



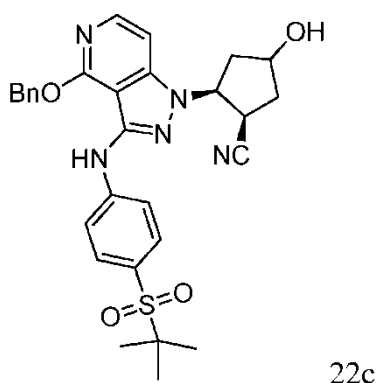
22a



22b

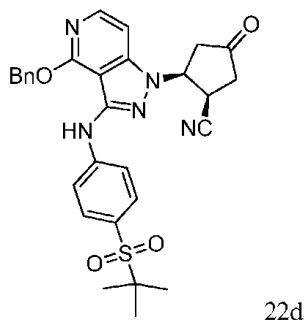
- 15 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se pusieron 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (1,90 g, 12,5 mmol), 4-hidroxyciclopent-1-enocarbonitrilo (34,1 mg, 0,312 mmol), 4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-amina (I-1; 1,50 g, 6,24 mmol) y acetonitrilo (7 ml). La mezcla se agitó durante 6 h a 80 °C. La mezcla se enfrió y se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2:3) para proporcionar (1S,2R y 1R,2S)-2-(3-amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4-hidroxyciclopentanocarbonitrilo (EMBR (IEN) calc. para C₁₉H₂₀N₅O₂ [M+H]⁺: 350, encontrado 350) y (1S,2S y 1R,2R)-2-(3-amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4-hidroxyciclopentanocarbonitrilo (EMBR (IEN) calc. para C₁₉H₂₀N₅O₂ [M+H]⁺: 350, encontrado 350) cada uno en forma de una mezcla racémica de diastereómeros R y S hidroxil.
- 20
- 25

Etapa 2: (1S,2R y 1R,2S)-2-(4-(Benciloxi)-3-((4-(*tert*-butilsulfonil)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4-hidroxyciclopentanocarbonitrilo



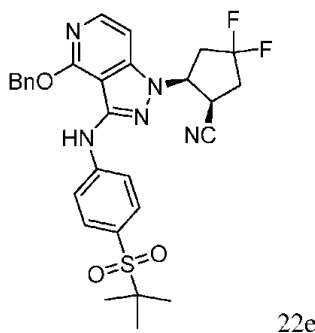
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se pusieron acetato potásico (0,20 g, 2,0 mmol), di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (85 mg, 0,20 mmol), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) cloroformo (0,10 g, 0,10 mmol), (1S,2R y 1R,2S)-2-(3-amino-4-(benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4-hidroxyciclopentanocarbonitrilo (0,35 g, 1,0 mmol), 1-bromo-4-(*tert*-butilsulfonyl)-benceno (0,33 g, 1,2 mmol), isopropanol (40 ml) y *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno (x 3), después se agitó durante 6 h a 80 °C. La mezcla se enfrió, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 10-50 % en éter de petróleo para proporcionar (1S,2R y 1R,2S)-2-(4-(benciloxi)-3-((4-(*tert*-butilsulfonyl)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4-hidroxyciclopentanocarbonitrilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros *R* y *S* hidroxi. EMBR (IEN) calc. para C₂₉H₃₂N₅O₄S [M+H]⁺: 546, encontrado 546.

15 Etapla 3: (1S,2R y 1R,2S)-2-(4-(Benciloxi)-3-(4-(*tert*-butilsulfonyl)fenilamino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4-oxociclopentanocarbonitrilo



20 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se pusieron (1S,2R y 1R,2S)-2-(4-(benciloxi)-3-((4-(*tert*-butilsulfonyl)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4-hidroxyciclopentanocarbonitrilo (0,46 g, 0,42 mmol) y reactivo de Jones (1,8 M en ácido sulfúrico diluido, 3,0 ml, 1,7 mmol) en acetona (50 ml). La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. La mezcla se enfrió y se añadió isopropanol (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1,5:1) para proporcionar el compuesto del título. EMBR (IEN) calc. para C₂₉H₃₀N₅O₄S [M+H]⁺: 544, encontrado 544.

30 Etapla 4: (1S,2R y 1R,2S)-2-(4-(Benciloxi)-3-((4-(*tert*-butilsulfonyl)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4,4-difluorociclopentanocarbonitrilo



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se pusieron (1*S*,2*R* y 1*R*,2*S*)-2-(4-(benciloxi)-3-((4-(*tert*-butilsulfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4-oxociclopentanocarbonitrilo (0,24 g, 0,44 mmol) y DCM (15 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno (x 3) y se añadió gota a gota trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,98 g, 4,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 4 h a 0 °C. Se añadió agua (20 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (3:1) para proporcionar (1*S*,2*R* y 1*R*,2*S*)-2-(4-(benciloxi)-3-((4-(*tert*-butilsulfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorociclopentanocarbonitrilo. EMBR (IEN) calc. para C₂₉H₃₀F₂N₅O₃S [M+H]⁺: 566, encontrado 566.

Etapas 5: (1*S*,2*R* o 1*R*,2*S*)-2-(3-(4-(*tert*-Butilsulfonil)fenilamino)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorociclopentanocarbonitrilo y (1*S*,2*R* o 1*R*,2*S*)-2-(3-(4-(*tert*-butilsulfonil)fenilamino)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorociclopentanocarbonitrilo

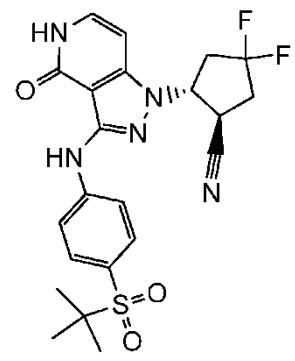
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se pusieron (1*S*,2*R* y 1*R*,2*S*)-2-(4-(benciloxi)-3-((4-(*tert*-butilsulfonil)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorociclopentanocarbonitrilo (0,16 g, 0,33 mmol), diclorometano (5 ml) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC accionada por masas de fase inversa (XBridge RP18; acetonitrilo al 30-60 %/agua que contenía 0,05 % de bicarbonato de amonio) para proporcionar (1*S*,2*R* y 1*R*,2*S*)-2-(3-(4-(*tert*-butilsulfonil)fenilamino)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorociclopentanocarbonitrilo. El producto racémico se separó HPLC prep. quiral con las siguientes condiciones: columna, Chiralpak IB; fase móvil, hexano (0,1 % de DEA) en etanol (0,1 % de DEA) (2:1 durante 17 min); detector, UV 220/254 nm.

Pico A (22-1): (1*R*,2*S* o 1*S*,2*R*)-2-(3-((4-(*tert*-Butilsulfonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorociclopentanocarbonitrilo. Tr = 15 min. EMBR (IEN) calc. para C₂₂H₂₄F₂N₅O₃S [M+H]⁺: 476, encontrado 476; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,26 (s a, 1H), 8,79 (s a, 1H), 7,91 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,60-5,54 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,01-2,73 (m, 4H), 1,24 (s, 9H).

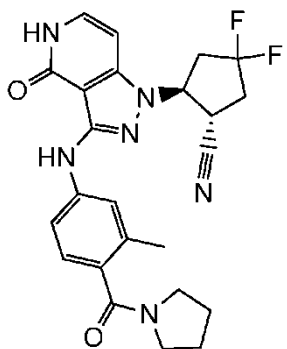
Pico B (22-2): (1*S*,2*R* o 1*R*,2*S*)-2-(3-((4-(*tert*-Butilsulfonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4,4-difluorociclopentanocarbonitrilo. Tr = 18 min. EMBR (IEN) calc. para C₂₂H₂₄F₂N₅O₃S [M+H]⁺: 476, encontrado 476; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,27 (s a, 1H), 8,79 (s a, 1H), 7,91 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,58-5,54 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,02-2,73 (m, 4H), 1,24 (s, 9H).

La Tabla 50 contiene Ejemplos que se prepararon de una manera análoga a la de los Ejemplos 22-1 y 22-2, partiendo del diastereómero adecuado de 2-(3-amino-4-(benciloxi)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-4-hidroxociclopentanocarbonitrilo y bromuro de arilo.

Tabla 50.

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR [M+H] ⁺
22-3		(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> o 1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-([4-(<i>tert</i> -butilsulfonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)-4,4-difluorociclopentanocarbonitrilo (Derivado de Pico A por HPLC usando IB, EtOH al 40 % (con 0,1 % de DEA) en Hexanos (con 0,1 % de DEA), Tr = 11 min)	Calc. 476, encontrado 476

22-4		(1S,2S o 1R,2R)-2-(3-([4-(<i>tert</i> -butilsulfonyl)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4,4-difluorociclopentanocarbonitrilo (Derivado de Pico B por HPLC usando IB, EtOH al 40 % (con 0,1 % de DEA) en Hexanos (con 0,1 % de DEA), Tr = 16 min)	Calc. 476, encontrado 476
22-5		(1S,2R o 1R,2S)-4,4-difluoro-2-(3-([3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo (Derivado de Pico B por HPLC usando IC, EtOH al 35 % en Hexanos (0,1 % de TEA), Tr = 7,21 min)	Calc. 467, encontrado 467
22-6		(1R,2S o 1S,2R)-4,4-difluoro-2-(3-([3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo (Derivado de Pico A por HPLC usando IC, EtOH al 35 % en Hexanos (0,1 % de TEA), Tr = 4,28 min)	Calc. 467, encontrado 467
22-7		(1R,2R o 1S,2S)-4,4-difluoro-2-(3-([3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo (Derivado de Pico A por HPLC usando IA, EtOH al 15 % en Hexanos (0,1 % de DEA), Tr = 7,76 min)	Calc. 467, encontrado 467

22-8		(1S,2S o 1R,2R)-4,4-difluoro-2-(3-([3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclo-pentanocarbonitrilo (Derivado de Pico B por HPLC usando IA, EtOH al 15 % en Hexanos (0,1 % de DEA), Tr = 9,98 min)	Calc. 467, encontrado 467
------	---	--	---------------------------

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Protocolo de ensayo de HTRF bioquímico de Jak

Se midió la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2 usando un dominio catalítico marcado con GST purificado recombinante para cada enzima (Invitrogen, JAK1, n.º M4290, JAK2 n.º M4290, JAK3 n.º M4290, Tyk2 n.º M4290) en un ensayo bioquímico en formato HTRF. Las reacciones emplearon un sustrato peptídico común, LCBEQEDEPEGDYFEWLW-NH₂ (preparado en el laboratorio). El protocolo básico de ensayo es como sigue: en primer lugar, se dispensaron 250 nl de compuestos diluidos en DMSO en los pocillos de una placa negra de 384 pocillos seca (Greiner, n.º 781076) usando un dispensador acústico Labcyte Echo 555. Las adiciones de reactivo posteriores emplearon un dispositivo Agilent Bravo. A continuación, se añadieron 18 µl de enzima 1,11X y sustrato 1,11X en tampón de ensayo 1X (tampón de cinasa invitrogen n.º PV3189, DTT 2 mM, BSA al 0,05%) a los pocillos, se agitó y después se preincubó durante 30 minutos a temperatura ambiente para permitir que se equilibrase la unión del compuesto. Después del equilibrio, se añadieron 2 µl de ATP 10X en tampón de ensayo 1X para iniciar la reacción de cinasa y se agitaron las placas y posteriormente se incubaron a temperatura ambiente durante 120 minutos. Al final de la incubación, se añadieron 20 µl de tampón de detención 2X (estreptavidina-Dylight 650 (Thermo n.º 84547B/100ml), anticuerpo pY20 marcado con Eu (Perkin Elmer n.º AD0067), EDTA, HEPES y Triton) para inactivar la reacción. Se agitaron las placas y se centrifugaron y después se incubaron 60 minutos a temperatura ambiente y después se leyeron en un dispositivo Envision de Perkin Elmer (λ_{ex} = 337 nm, λ_{em} = 665 y 615 nm, tiempo de retraso de TRF time = 20 µs). Señal de HTRF = 10.000 * lectura a 665 nm / lectura a 615 nm. Después de la normalización a los controles no tratados, se calculó el porcentaje de inhibición de la señal de HTRF en cada concentración de compuesto. Se ajustó la gráfica del porcentaje de inhibición frente al log de la concentración de compuesto con una ecuación de respuesta a la dosis de 4 parámetros para calcular los valores de CI₅₀.

Las condiciones de reacción finales fueron:

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

Las concentraciones de compuesto ensayadas fueron 1496, 499, 175, 49,9, 18,7, 6,2, 2,1, 0,75, 0,24, 0,075 y 0.0125 nM, con un 1,25% residual de DMSO.

DATOS BIOLÓGICOS

Se evaluaron los ejemplos de la presente invención en ensayos de unión *in vitro* a JAK1 y JAK2. La tabla a continuación tabula los datos biológicos divulgados por la presente invención como valores de CI₅₀ de JAK1 y de CI₅₀ de JAK2.

Ejemplo	CI ₅₀ de JAK1	CI ₅₀ de JAK2
1-1	2,5	36
2-1	0,56	7,5
3-1	18	97
3-2	0,40	5,4

ES 2 683 309 T3

3-3	6,1	21
3-4	9,4	16
3-5	0,12	0,83
3-6	0,11	0,33
3-7	0,11	0,85
3-8	0,13	0,82
3-9	0,081	0,54
3-10	0,12	0,43
3-11	0,41	3,3
3-12	0,31	2,3
3-13	14	25
3-14	38	68
3-15	14	30
3-16	1,4	3,3
3-17	0,91	5,8
3-18	0,12	0,37
3-19	0,21	1,2
3-20	0,13	0,60
3-21	0,17	0,79
3-22	0,40	1,2
3-23	0,31	0,48
3-24	0,15	0,47
3-25	0,45	3,2
3-26	0,10	0,49
3-27	0,13	0,20
3-28	1,0	0,93
3-29	0,32	1,5
3-30	0,29	2,0
3-31	0,46	1,7
3-32	0,45	1,5
3-33	1,3	1,7
3-34	1,1	1,1
3-35	3,2	4,7
3-36	2,3	3,8
3-37	0,18	2,1
3-38	5,0	16
3-39	0,64	1,8
3-40	0,10	0,79
3-41	1,6	29
3-42	0,46	13
3-43	1,4	1,7
3-44	1,4	4,8
3-45	0,37	0,42
3-46	0,095	0,34
3-47	0,78	2,2
3-48	18	18
3-49	0,026	0,29
3-50	0,50	1,3
3-51	0,25	1,2
3-52	0,16	0,41
3-53	0,039	0,19
3-54	0,051	0,62
3-55	0,52	1,5
3-56	0,31	0,54
3-57	0,20	0,53
3-58	0,050	0,58
3-59	0,062	0,71
3-60	0,044	0,41
3-61	0,55	1,1
3-62	0,083	0,41
3-63	0,066	0,54
3-64	0,39	1,6
3-65	0,12	0,65

ES 2 683 309 T3

3-66	0,20	0,32
3-67	0,34	0,43
3-68	0,47	0,28
3-69	2,1	5,7
3-70	0,14	0,61
3-71	0,27	0,54
3-72	0,45	0,50
3-73	0,26	0,45
3-74	0,14	0,29
3-75	0,28	0,68
3-76	0,41	2,1
3-77	0,52	2,3
3-78	2,0	4,4
3-79	0,071	0,48
3-80	0,079	0,92
3-81	0,055	0,23
3-82	0,11	0,85
3-83	0,066	0,55
3-84	0,52	2,6
3-85	3,0	4,2
3-86	2,8	7,6
3-87	0,25	0,95
3-88	0,48	4,1
3-89	9,8	117
3-90	0,28	7,3
3-91	0,45	10,3
3-92	0,64	5,7
3-93	12	48
3-94	0,12	0,69
3-95	4,7	16
3-96	0,11	0,30
3-97	0,082	0,44
3-98	0,075	0,53
3-99	0,090	0,51
3-100	0,043	0,28
3-101	0,056	0,50
3-102	0,051	0,66
3-103	0,28	0,70
3-104	0,22	0,59
3-105	0,11	0,40
3-106	0,12	0,36
3-107	0,22	0,48
3-108	0,40	0,50
3-109	0,22	0,47
3-110	0,42	1,1
3-111	0,23	0,88
3-112	0,25	1,2
3-113	0,15	0,31
3-114	0,19	0,28
3-115	0,22	0,33
3-116	0,18	0,20
3-117	1,7	6,0
3-118	0,50	0,88
3-119	5,3	18,6
3-120	1,0	2,7
3-121	0,12	0,24
3-122	0,24	1,0
3-123	0,18	0,29
3-124	0,23	0,88
3-125	0,32	0,86
3-126	0,077	2,5
3-127	0,33	2,6
3-128	0,095	1,9

ES 2 683 309 T3

3-129	1,1	2,6
3-130	0,32	0,37
3-131	0,32	3,3
3-132	0,35	3,2
3-133	0,32	3,6
3-134	0,16	0,53
3-135	0,22	1,2
3-136	0,28	0,70
3-137	0,22	0,59
3-138	0,17	0,66
3-139	0,093	0,35
3-140	0,17	0,43
3-141	0,15	0,69
3-142	0,29	0,68
3-143	0,12	0,44
3-144	0,099	0,59
3-145	0,12	1,8
3-146	0,29	6,4
3-147	0,17	0,50
3-148	0,31	0,43
3-149	0,48	0,61
3-150	0,066	0,55
3-151	0,041	0,52
3-152	0,10	0,77
3-153	0,057	0,36
3-154	0,056	0,45
3-155	0,12	0,71
3-156	0,82	2,6
3-157	0,45	0,88
3-158	0,98	1,5
3-159	0,059	0,44
3-160	0,049	0,19
3-161	0,067	0,15
3-162	0,33	0,92
3-163	0,49	3,0
3-164	0,33	2,5
3-165	2,6	7,9
3-166	0,96	6,5
3-167	6,9	8,6
3-168	0,17	0,34
3-169	1,2	0,95
3-170	2,4	1,7
3-171	1,16	5,5
3-172	0,39	1,0
3-173	0,094	0,49
3-174	0,44	0,49
3-175	0,10	0,26
3-176	1,9	8,6
3-177	0,046	0,31
3-178	0,84	3,0
3-179	0,46	2,2
4-1	5,3	122
4-2	84	>1500
4-3	0,30	13
4-4	7,8	525
5-1	1,5	19
5-2	0,60	14
5-3	1,7	40
5-4	1,7	31
5-5	7,1	113
5-6	1,3	55
5-7	1,4	60
5-8	0,88	22

ES 2 683 309 T3

5-9	25	660
5-10	37	940
5-11	3,0	106
5-12	1,2	70
5-13	97	>1500
5-14	9,4	580
5-15	0,28	11
5-16	0,34	11
5-17	0,83	33
5-18	0,54	13
5-19	0,11	2,5
5-20	0,14	3,0
5-21	0,35	6,5
5-22	0,24	4,0
5-23	0,88	31
5-24	0,88	31
5-25	0,96	22
5-26	0,33	7
5-27	3,7	233
5-28	0,50	37
6-1	1,5	5,2
6-2	0,75	2,3
6-3	1,4	2,3
6-4	1,0	2,9
6-5	0,46	0,82
7-1	0,61	1,5
7-2	0,26	2,2
7-3	0,12	0,37
7-4	0,11	0,41
8-1	0,78	1,6
9-1	0,19	0,47
9-2	0,22	0,51
9-3	0,16	0,39
9-4	0,11	0,25
10-1	0,14	0,61
11-1	2,5	4,0
12-1	0,31	0,86
12-2	0,36	0,32
12-3	0,81	1,4
12-4	0,58	1,8
12-5	0,61	0,88
13-1	0,47	3,4
14-1	1,1	4,4
14-2	0,80	2,2
14-3	3,7	4,8
15-1	0,13	1,9
15-2	0,26	3,6
15-3	0,51	3,6
15-4	0,18	1,6
15-5	0,32	3,2
15-6	0,55	3,6
15-7	0,11	1,4
15-8	0,14	0,27
15-9	0,32	1,1
15-10	0,092	1,6
15-11	0,13	0,84
15-12	0,14	0,84
15-13	0,22	0,72
15-14	0,065	1,1
15-15	1,7	5,9
15-16	0,26	3,8
15-17	0,17	2,9
15-18	0,17	2,3

ES 2 683 309 T3

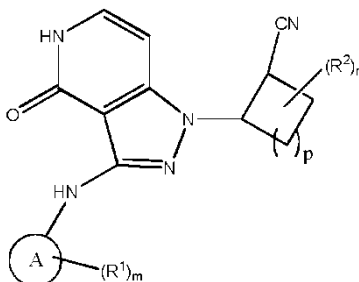
15-19	1,0	8,1
15-20	0,069	0,48
15-21	0,39	0,51
15-22	0,48	0,57
15-23	0,079	0,25
15-24	0,069	0,27
15-25	0,48	0,98
15-26	0,23	0,92
15-27	0,22	0,72
15-28	0,25	0,63
15-29	0,14	0,24
15-30	0,36	0,42
15-31	0,25	0,27
15-32	0,26	0,15
15-33	0,17	0,17
15-34	0,082	0,62
15-35	1,2	1,3
15-36	0,46	0,59
15-37	0,066	0,25
15-38	0,060	0,15
15-39	0,34	2,1
15-40	0,77	1,5
15-41	0,21	0,72
15-42	0,15	0,53
15-43	0,22	1,2
15-44	0,057	0,25
15-45	0,43	0,41
15-46	0,076	0,46
15-47	19	14
15-48	19	18
15-49	5,1	21
15-50	6,6	14
15-51	0,23	0,37
15-52	0,053	0,30
15-53	0,42	1,1
15-54	0,081	0,40
15-55	0,76	2,3
15-56	0,81	6,0
15-57	0,62	1,2
15-58	1,8	3,1
15-59	0,078	0,41
15-60	0,11	0,51
15-61	0,14	0,21
15-62	0,11	0,34
15-63	0,062	0,14
15-64	0,069	0,17
15-65	1,1	0,41
15-66	0,11	0,27
15-67	0,38	3,9
15-68	0,26	1,2
15-69	0,30	0,34
15-70	0,34	0,40
15-71	0,069	0,085
15-72	0,077	0,090
15-73	0,28	0,55
15-74	0,10	0,12
15-75	0,12	0,13
16-1	0,16	3,4
16-2	0,069	0,47
16-3	0,059	0,14
17-1	0,095	0,38
17-2	0,53	2,7
18-1	1,3	5,4

ES 2 683 309 T3

19-1	0,91	0,89
19-2	0,47	0,45
20-1	0,38	0,57
20-2	0,39	0,39
21-1	0,056	0,28
21-2	0,12	0,38
21-3	0,069	0,18
22-1	1,7	3,5
22-2	16	21
22-3	14	17
22-4	0,11	0,35
22-5	3,4	3,3
22-6	114	33
22-7	0,28	0,51
22-8	19	17

REIVINDICACIONES

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



I

A se selecciona entre arilo y heteroarilo;

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

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

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

R¹ se selecciona entre:

halógeno,

Oxo (=O),

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

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

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

cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

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

heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

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

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

cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,

arilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,

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

heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,

alquilamino C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,

heteroalquilamino (C₁₋₁₀) (carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

cicloalquilamino C₃₋₁₂(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

arilalquil C₀₋₁₀aminoamino(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,

heteroarilo C₀₋₁₀alquilamino(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

heterocicloalquil (C₃₋₁₂)amino(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,

alquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,

heteroalquil C₁₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,

cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,

cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,

heteroarilalquil C₀₋₁₀ sulfonilalquilo C₀₋₁₀,

arilalquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,

alquil C₁₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,

heteroalquil C₁₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,

cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,

cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,

heteroarilalquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,

arilalquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,

alquil C₁₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,

heteroalquil C₁₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,

cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,

cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,

heteroarilalquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,

arilalquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,

alquil C₁₋₁₀tioalquilo C₀₋₁₀,

(alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino,

-CO₂(alquilo C₀₋₁₀),

-(alquil C₀₋₁₀)CO₂H,

- SO₂NH₂,
 -SO₂NH(alquilo C₁₋₁₀),
 -SO₂N(alquilo C₁₋₁₀)₂,
 -SO₂CF₃,
 5 -SO₂CF₂H,
 alquil C₁₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil C₁₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 10 heteroarilalquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 alquil C₀₋₁₀sulfinilaminoalquilo C₀₋₁₀,
 acilamino C₁₋₄alquilo C₀₋₁₀,
 hidroxil,
 15 -(alquil C₁₋₁₀)OH,
 -alquilalcoxi C₁₋₁₀,
 ciano,
 (alquil C₁₋₆)ciano, y
 haloalquilo C₁₋₆; y
 20 en donde dos R¹ pueden unirse opcionalmente junto con los átomos en el anillo a los que están unidos para formar un anillo de 3 a 6 miembros;

R² se selecciona entre:

- 25 halógeno,
 Oxo (=O),
 alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquilo C₃₋₁₂,
 heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,
 30 alquilamino C₀₋₁₀alquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil (C₁₋₁₀)aminoalquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
 35 heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
 alquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 cicloalquil (C₃₋₁₂)alquilsulfonilo C₀₋₁₀,
 cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquilsulfonilo C₀₋₁₀,
 (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino,
 40 -CO₂(alquilo C₀₋₁₀),
 -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H,
 -SO₂CF₃,
 -SO₂CF₂H,
 alquilsulfinilo C₁₋₁₀,
 45 hidroxil,
 -(alquil C₁₋₁₀)OH,
 -alquilalcoxi C₁₋₁₀,
 ciano,
 (alquil C₁₋₆)ciano, y
 50 haloalquilo C₁₋₆, y
 en donde dos R² pueden unirse opcionalmente junto con el átomo del anillo al que está unido cada uno para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros; y en donde R¹ y R² están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R³;

- 55 R³ se selecciona independientemente entre:

- halógeno,
 alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, y
 heteroalquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 60 alquenil C₂₋₁₀ (oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 65 (alquil (C₀₋₁₀))₁₋₂aminocarboniloxi,
 arilalquilaminocarboniloxi (C₀₋₁₀),

-CO₂(alquilo C₀₋₁₀),
 -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H,
 Oxo (=O),
 -SO₂NH₂,

-SO₂NH(alquil C₁₋₁₀),
 -SO₂N(alquil C₁₋₁₀)₂,

-SO₂CF₃,

-SO₂CF₂H,

alquilsulfinilo C₁₋₁₀,

amino,

(alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino,

-(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁N(alquil C₀₋₁₀)₁₋₂hidroxi,

(alquil C₁₋₁₀)OH,

alcoxi C₁₋₁₀,

(alquil C₁₋₁₀)ciano,

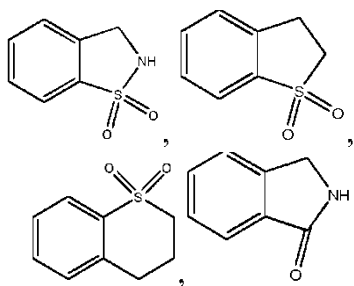
ciano, y

haloalquilo C₁₋₆; y

R³ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁴ sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, hidroxi, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), (alquil C₁₋₁₀)OH, halógeno, CO₂H, -alquil (C₀₋₆)CN, -O(C=O)alquilo C₁₋₆, NO₂, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometilo, trifluoroetilo, -N-C(O)Oalquilo (C₀₋₆), alquilsulfonylo C₁₋₁₀, oxo (O=), aminosulfonylo, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₁₀), -SO₂N(alquilo C₁₋₁₀)₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -alquilsulfinilo C₁₋₁₀, -O(₀₋₁)haloalquilo (C₁₋₁₀), amino(alquilo C₁₋₆)₀₋₂ y NH₂; en donde "arilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos mono y policarbocíclicos, en donde los anillos carbocíclicos individuales en los sistemas de polianillo están condensados o unidos entre sí mediante un enlace sencillo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona entre: halógeno, Oxo (=O), alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroariloalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, heteroalquil (C₁₋₁₀)(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, heteroariloalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, alquilamino C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroariloalquil C₀₋₁₀amino(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquil C₀₋₁₀sulfonylalquilo C₀₋₁₀, cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonylalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, arilalquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀tioalquilo C₀₋₁₀, (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino, -CO₂(alquilo C₀₋₁₀), -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₁₀), -SO₂N(alquilo C₁₋₁₀)₂, hidroxi, -(alquil C₁₋₁₀)OH, -alquilalcoxi C₁₋₁₀, ciano y haloalquilo C₁₋₆; y en donde dos R¹ pueden unirse opcionalmente junto con los átomos en el anillo a los que están unidos para formar un anillo de 3 a 6 miembros; y en donde R¹ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R³.

3. Un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que A se selecciona entre: fenilo, isoindolinilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolinilo, quinolinilo, piridinilo,

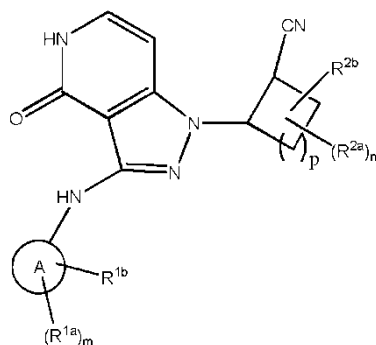


2,3-dihidro-1H-indenilo, benzotiazolilo, 1,3-benzotiazolilo y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo.

4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ se selecciona entre: flúor, metilsulfonylo, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, dimetilsulfamoilo, sulfamoilo, hidroxietilo, trifluoroetilo, pirazolilcarbamoilmetilo, pirazolilcarbonilamino metilo, *terc*-butiloxicarbonilaminometilo, aminometilo, isopropilsulfamoilo, bencilsulfamoilo, (ciclopropilmetil)sulfamoilo, etilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo, piperidinilsulfonylo, morfolinilsulfonylo, triazolilmetilo, pirrolidinilcarbonilo, oxazolilcarbonilaminometilo, pirimidinilcarbonilaminometilo, hidroxietilo, 1-hidroxietilo, morfolinilmetilo, 1-hidroximetiletilo, hidroxi(metilpropilo), 1-hidroxi(metilpropilo), hidroxipropilo, etilhidroxi, (*terc*-butil)sulfinilaminometilo, dioxolanilo, metilaminometilo, metilcarbonilaminometilo, (dimetilamino)metilo, pirazolilmetilo, imidazolilmetilo, oxo, hidroxi, hidroximetilo, metilo, *terc*-butilo, (*terc*-butil)sulfinilaminometilo, (etil)aminometilo, pirrolidinilsulfonylmetilo, trifluoroetilo, (2,2,2-trifluoroetilo), carboxi, ciclopropilmetilo, dimetilaminometilo, ciclopentilmetilo, metilaminoetilo, 1-(metilamino)etilo, etilaminometilo, dimetilaminocarbonilo, dimetilcarbamoilo, morfolinilcarbonilo, ciclopropilo, aminoetilo, 1-aminoetilo, pirrolidinilo,

metiletilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, metilsulfanilmetilo, 3-hidroxi(dimetilpropilo), triazolilmetilo, 3-hidroxi-2,2,-dimetilpropilo y metoxietilo; en donde R^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^3 .

5. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo:



A se selecciona entre arilo y heteroarilo;

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1, 2 o 3;

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

R^{1a} se selecciona entre:

halógeno,

Oxo (=O),

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

cicloalquil C_{3-12} alquil C_{0-10} (oxi) $_{0-1}$ (carbonil) $_{0-1}$ alquilo C_{0-10} ,

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

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

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

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

alquil C_{1-10} tioalquilo C_{0-10} ,

alquil C_{0-10} sulfonilalquilo C_{0-10} ,

-SO₂NH₂,

-SO₂NH(alquilo C_{1-10}),

-SO₂N(alquilo C_{1-10})₂,

hidroxi,

-(alquil C_{1-10})OH,

-alquilalcoxi C_{1-10} , y

haloalquilo C_{1-6} , y

en donde dos R^{1a} pueden unirse opcionalmente junto con los átomos en el anillo a los que están unidos para formar un anillo de 3 a 6 miembros;

R^{2a} se selecciona entre:

halógeno,

Oxo (=O),

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

alquil C_{0-10} aminoalquilo C_{0-10} ,

heterocicloalquil (C_{3-12})alquil C_{0-10} aminoalquilo C_{0-10} ,

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

-CO₂(alquilo C_{0-10}),

-(alquil C_{0-10})CO₂H,

hidroxi,

-(alquil C_{1-10})OH,

-alquilalcoxi C_{1-10} , y

haloalquilo C_{1-6} , en el que dos R^{2a} pueden unirse opcionalmente junto con el átomo del anillo al que están unidos cada uno para formar un anillo saturado de 3 a 6 miembros; en donde R^{1a} y R^{2a} están independientemente sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{3a} ;

R^{3a} se selecciona independientemente entre:

halógeno,

- alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, y
heteroalquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
Oxo (=O),
hidroxi,
5 (alquil C₁₋₁₀)OH,
alcoxi C₁₋₁₀, y
haloalquilo C₁₋₆;
- 10 **R^{3a}** está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes **R^{4a}** seleccionados entre hidrógeno, hidroxi, alquilo (C₁₋₆),
alcoxi (C₁₋₆), (alquil C₁₋₁₀)OH, halógeno, CO₂H, -alquil (C₀₋₆)CN, -O(C=O)alquilo C₁₋₆, NO₂, trifluorometoxi,
trifluoroetoxi, trifluorometilo, trifluoroetilo, -N-C(O)Oalquilo (C₀₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₁₀, oxo (O=), aminosulfonilo,
-SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₁₀), -SO₂N(alquil C₁₋₁₀)₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂CF₃, -SO₂CF₂H, -alquilsulfinito C₁₋₁₀, -O(₀₋₁)
haloalquilo (C₁₋₁₀), amino(alquilo C₁₋₆)₀₋₂ y NH₂;
- 15 **R^{1b}** se selecciona entre:
- hidrógeno,
halógeno,
Oxo (=O),
20 alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
heteroalquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
alquenil C₂₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
arilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
25 heteroarilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
heteroalquil (C₁₋₁₀)(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
30 arilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
heteroarilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
alquilamino C₀₋₁₀(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
heteroalquilamino (C₁₋₁₀)(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
35 cicloalquilamino C₃₋₁₂(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
arilalquil C₀₋₁₀aminoamino(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
heteroarilo C₀₋₁₀alquilamino(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
heterocicloalquil (C₃₋₁₂)amino(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
alquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,
40 heteroalquil C₁₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,
cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,
cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,
heteroarilalquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,
arilalquil C₀₋₁₀sulfonilalquilo C₀₋₁₀,
45 alquil C₁₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,
heteroalquil C₁₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,
cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,
cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,
heteroarilalquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,
50 arilalquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀,
alquil C₁₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,
heteroalquil C₁₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,
cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,
cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,
55 heteroarilalquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,
arilalquil C₀₋₁₀sulfonimidoilalquilo C₀₋₁₀,
alquil C₁₋₁₀tioalquilo C₀₋₁₀,
(alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino,
-CO₂(alquilo C₀₋₁₀),
60 -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H,
-SO₂NH₂,
-SO₂NH(alquil C₁₋₁₀),
-SO₂N(alquil C₁₋₁₀)₂,
-SO₂CF₃,
65 -SO₂CF₂H,
alquil C₁₋₁₀sulfinalalquilo C₀₋₁₀,

- heteroalquil C₁₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 5 arilalquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 alquil C₀₋₁₀sulfinilaminoalquilo C₀₋₁₀,
 acilamino C₁₋₄alquilo C₀₋₁₀,
 hidroxí,
 -(alquil C₁₋₁₀)OH,
 10 -alquilalcoxi C₁₋₁₀,
 ciano,
 (alquil C₁₋₆)ciano, y
 haloalquilo C₁₋₆;
- 15 **R^{2b}** se selecciona entre:
- hidrógeno,
 halógeno,
 Oxo (=O),
 20 alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 cicloalquilo C₃₋₁₂,
 heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁ alquilo C₀₋₁₀,
 alquilamino C₀₋₁₀alquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil (C₁₋₁₀)aminoalquilo C₀₋₁₀,
 25 cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
 arilalquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
 heteroarilalquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀,
 alquilsulfonilo C₁₋₁₀,
 30 cicloalquil (C₃₋₁₂)alquilsulfonilo C₀₋₁₀,
 cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquilsulfonilo C₀₋₁₀,
 (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino,
 -CO₂(alquilo C₀₋₁₀),
 -(alquil C₀₋₁₀)CO₂H,
 35 -SO₂CF₃,
 -SO₂CF₂H,
 alquilsulfínilo C₁₋₁₀,
 hidroxí,
 -(alquil C₁₋₁₀)OH,
 40 -alquilalcoxi C₁₋₁₀,
 ciano,
 (alquil C₁₋₆)ciano, y
 haloalquilo C₁₋₆; en donde **R^{1b}** y **R^{2b}** están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes **R^{3b}**;
- 45 **R^{3b}** se selecciona independientemente entre: halógeno, alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, arilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, -CO₂(alquilo C₀₋₁₀), Oxo (=O), alquilsulfínilo C₁₋₁₀, amino, (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino, hidroxí, (alquil C₁₋₁₀)OH, alcoxi C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀)ciano, ciano y haloalquilo C₁₋₆, halógeno, alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, Oxo (=O), amino, hidroxí,
 50 (C₁₋₁₀ alquil)OH, C₁₋₁₀alcoxi y haloalquilo C₁₋₆; en donde **R^{3b}** está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes **R^{4b}**; y
- R^{4b}** se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxí, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), (alquil C₁₋₁₀)OH, halógeno,
 -O(C=O)alquilo C₁₋₆, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometilo, trifluoroetilo, oxo (O=), -O(₀₋₁)haloalquilo (C₁₋₁₀),
 55 amino(alquil C₁₋₆)₀₋₂ y NH₂.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que: **R^{1b}** se selecciona entre:
- halógeno, Oxo (=O), alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroalquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 60 cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀,
 heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀,
 heteroalquil (C₁₋₁₀)(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁aminoalquilo C₀₋₁₀, alquilamino C₀₋₁₀ (carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, heteroarilalquil C₀₋₁₀amino(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀,
 65 cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfinilalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, cicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, cicloheteroalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀, arilalquil C₀₋₁₀sulfamoilalquilo C₀₋₁₀.

C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀sulfonimidoalquilo C₀₋₁₀, alquil C₁₋₁₀ioalquilo C₀₋₁₀, (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino, -CO₂(alquilo C₀₋₁₀), -(alquil C₁₋₁₀)CO₂H, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₁₀), -SO₂N(alquilo C₁₋₁₀)₂, hidróxi, -(alquil C₁₋₁₀)OH, -alquilalcoxi C₁₋₁₀, ciano y haloalquilo C₁₋₆;

R^{2b} se selecciona entre: hidrógeno, halógeno, alquil C₁₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterocicloalquil (C₃₋₁₂)alquil C₀₋₁₀(oxi)₀₋₁(carbonil)₀₋₁alquilo C₀₋₁₀, alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₂alquil C₀₋₁₀aminoalquilo C₀₋₁₀, (alquil C₀₋₁₀)₁₋₂amino e hidróxi; y en donde **R^{1b}** y **R^{2b}** están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes **R^{3b}**.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo seleccionado entre:

2-(3-[(4-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(4-(metilsulfonil)fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(4-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(4-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-[(1-ciclopropiletil)amino]ciclohexanocarbonitrilo;
 5-hidróxi-2-(4-oxo-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 5-azetidin-1-il-2-(4-oxo-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 5-[(1-ciclopropiletil)amino]-2-(4-oxo-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 5-[(1-ciclopropiletil)amino]-2-(4-oxo-3-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 5-azetidin-1-il-2-(3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(dimetilamino)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-[(1-ciclopropiletil)amino]ciclohexanocarbonitrilo;
 5-azetidin-1-il-2-(3-[(4-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(4-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(dimetilamino)ciclohexanocarbonitrilo;
 5-azetidin-1-il-2-(4-oxo-3-[(4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 5-[(1-ciclopropiletil)amino]-2-(4-oxo-3-[(4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 5-(dimetilamino)-2-(4-oxo-3-[(4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(4-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(3-hidróxi-3-metilazetidin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[(4-clorofenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-5-(3-hidroxiazetidin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 4-[(1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino]-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
 4-[(1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino]bencenosulfonamida;
 (2-(3-[(2-fluoropiridin-4-il)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
 (2-(3-[(4-(metilsulfonil)fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
 2-[4-oxo-3-((4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-[(1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 4-[(1-[2-cianociclopentil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino]-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
 2-(4-oxo-3-[(1-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-[(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
 4-[(1-[2-cianociclopentil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino]bencenosulfonamida;
 2-[3-[(1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino]fenil]-N-(1-metil-1H-pirazo1-3-il)acetamida;
 N-[3-[(1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino]bencil]-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-[3-[(1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino]bencil]pirimidin-2-carboxamida;
 2-[3-[(1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino]fenil]-N-(1-metil-1H-pirazo1-3-il)acetamida;
 [3-[(1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino]bencil] carbamato de *tert*-butilo;
 2-(3-[(3-(aminometil)fenil)amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;

- 4-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N*-(1-metiletil)bencenosulfonamida;
N-bencil-4-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)bencenosulfonamida;
 4-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N*-(ciclopropilmetil)benceno-
 sulfonamida;
- 5 4-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N*-(2-metoxietil)benceno-
 sulfonamida;
 4-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N*-ciclohexilbencenosulfonamida;
 2-(3-{{4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-[4-oxo-3-(fenilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 10 2-(3-{{3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexano-
 carbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-{{3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilmetil)fenil}amino}-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexano-
 carbonitrilo;
- 15 *N*-[4-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)bencil]-1,3-oxazol-5-
 carboxamida;
N-[4-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)bencil]pirimidin-2-carboxamida;
 2-(3-{{3-(1-hidroxi-2-metoxi-1-metiletil)-4-(metilsulfonil)fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 [4-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)bencil]carbamato de *tert*-butilo;
- 20 2-(3-{{4-(aminometil)fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-{{3-(aminometil)-4-fluorofenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-{{3-(morfolin-4-ilmetil)fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 [5-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-2-fluorobencil]carbamato de
tert-butilo;
- 25 [3-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-5-fluorobencil]carbamato de
tert-butilo;
 2-(3-{{3-{{4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}metil}fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-
 1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-{{3-(1-hidroxi-2-metoxi-1-metiletil)-4-(metilsulfonil)fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)
 ciclohexanocarbonitrilo;
- 30 2-(3-{{3-(1,3-dihidroxi-1-metilpropil)-4-(metilsulfonil)fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo
 [4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-{{3-(1,2-dihidroxi-1-metiletil)-4-(metilsulfonil)fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclo-
 hexanocarbonitrilo;
- 35 2-[3-(2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilamino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-[3-{{3-{{4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}metil}fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclo-
 hexanocarbonitrilo;
 2-[3-{{3-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclo-
 hexanocarbonitrilo;
- 40 *N*-(1-[3-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil]-2,2,2-trifluoroetil)-2-
 metilpropano-2-sulfonamida;
 2-(4-oxo-3-{{3-(2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)fenil}amino}-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-
 ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-{{3-{{2,2,2-trifluoroetil}amino}metil}fenil}amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexano-
 carbonitrilo;
- 45 2-(3-{{3-(aminometil)-4-(metilsulfonil)fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclo-
 hexanocarbonitrilo;
 6-(3-{{4-(metilsulfonil)fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)spiro[2,5]octano-5-carbonitrilo;
N-[5-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-2-(dimetilsulfamoil)bencil]-
 acetamida;
- 50 2-[3-{{3-{{(dimetilamino)metil}fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-{{3-(1,2-dihidroxi-1-metiletil)fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexano-
 carbonitrilo;
- 55 4-{{1-(5-cianoespiro[2,5]oct-6-il)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il}amino)-*N,N*-dimetilbenceno-
 sulfonamida;
 2-(aminometil)-4-({1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N,N*-dimetil-
 bencenosulfonamida;
- 60 2-(4-oxo-3-{{3-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)fenil}amino}-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-{{4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil}amino}-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-{{4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)fenil}amino}-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexano-
 carbonitrilo;
- 65 2-(3-{{3-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 6-(3-{{4-(metilsulfonil)fenil}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)espiro[2,5]octano-5-carbonitrilo;
 2-(3-{{4-hidroxi-4-(hidroximetil)-1,1-dioxido-3,4-dihidro-2*H*-tiocromen-6-il}amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-
 pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-{{3-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)amino}-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)
 ciclohexanocarbonitrilo;

- 2-(4-oxo-3-[[3-(1-*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]amino]-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-[[3-(1-*H*-1,2,4-triazol-4-ilmetil)fenil]amino]-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 5 2-(3-[[4-[[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-*H*-1,2,3-triazol-1-il]metil]fenil]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[[2-*tert*-butil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 10 2-(3-[[1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo;
N-(1-[4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil]-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfonamida;
 2-[3-((4-[1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 15 2-(4-oxo-3-[(4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-((4-[(pirrolidin-1-il)metil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 20 2-(3-[[1,1-dioxido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[[1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[[2-etil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 25 2-(3-[[2-*tert*-butil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
 2-(3-[[1,1-dioxido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1-*H*-isoindol-5-il]amino]-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo;
 30 ácido 5-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-2,3-dihidro-1-*H*-indeno-2-carboxílico;
 2-(3-[[2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
 35 2-(3-[[2-(ciclopropilmetil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[[2-metil-2,3-dihidro-1-*H*-isoindol-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-((4-[1-(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 40 2-(3-[[2-(ciclopentilmetil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-[(4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)etil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 45 4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N,N*,2-trimetilbenzamida;
 2-(3-[[3-metil-4-(morfolin-4-il)carbonil]fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-2-ciclopropil-*N,N*,2-dimetilbenzamida;
 50 2-[3-((4-[1-amino-2,2-difluoroetil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[[4-(2,2-difluoro-1-hidroxietil]fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 55 2-[4-oxo-3-((4-[(pirrolidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(4-oxo-3-[(4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)etil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[[2-(1-metiletil)-2,3-dihidro-1-*H*-isoindol-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[[2-(2-metilpropil)-2,3-dihidro-1-*H*-isoindol-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo;
 60 2-(3-[[2-etil-2,3-dihidro-1-*H*-isoindol-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-[[2-(ciclopropilmetil)-2,3-dihidro-1-*H*-isoindol-5-il]amino]-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 65 2-[3-((3-((metilsulfanil)metil)-5-(1-*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;

- 2-(3-([2-(1-metiletil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]-piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-([2-(2-hidroxietyl)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 5 2-(3-([2-(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-[4-oxo-3-((4-[1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 10 2-[3-((4-[1-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-([2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-[3-((4-[1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
- 15 2-[3-((4-[1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
- 2-(3-([2-(2-metoxietil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 20 2-(3-([3-(aminometil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-[3-((4-([1-metiletil]sulfonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
- 2-(3-([4-(*tert*-butilsulfonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
- N-tert*-butil-4-([1-[2-cianociclopentil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il]amino)benzenosulfonamida;
- 2-(4-oxo-3-((4-(propan-2-ilsulfonimidoil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
- 25 2-(3-([4-(metilsulfonimidoil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 4-([1-[2-cianociclopentil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il]amino)benzonitrilo;
- 2-[3-((4-[1-(etilamino)-2,2,2-trifluoroetil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
- 2-(4-oxo-3-((4-(2,2,2-trifluoro-1-(isopropilamino)etil)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
- 30 3-(4-([1-(2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il]amino)fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilbutanoato de etilo;
- 3-(4-([1-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il]amino)fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2,2-dimetilbutanoato de isopropilo;
- 35 2-(3-([1-hidroxi-2,2-dimetil-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-([1'-hidroxi-1'-(trifluorometil)-1',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,2'-inden]-5'-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(4-oxo-3-((4-(1,1,1-trifluoro-2-metoxipropan-2-il)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 40 2-(3-([2,3-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[*b*]isotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-([3-metil-1,1-dioxido-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidrobenzo[*d*]isotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 45 2-(3-((4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)-3-metilfenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-([2-(2,5-dimetilmorfolino)quinolin-6-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 4-(5-([1-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il]amino)-1-oxoisindolin-2-il)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo;
- 50 2-[3-((4-[1-amino-2,2,2-trifluoroetil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
- 2-(4-oxo-3-((4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
- 55 *N-tert*-butil-4-([1-2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il]amino)benzenosulfonamida;
- 2-[3-((4-([1-metiletil]sulfonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- N-tert*-butil-4-([1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il]amino)-*N*-metilbenzenosulfonamida;
- 2-(3-([4-(*tert*-butilsulfonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 60 4-([1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il]amino)-*N*-metilbenzenosulfonamida;
- 2-[3-((4-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]fenilamino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-([3-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 65 2-[3-((4-[1-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;

- 2-[3-((2-[1,2-dimetilpropil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 3-[5-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,1-dioxido-1,2-benzoisotiazol-2(3*H*)-il]propanoato de *terc*-butilo;
- 5 [5-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,1-dioxido-1,2-benzoisotiazol-2(3*H*)-il]acetato de *terc*-butilo;
- 2-[5-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,1-dioxido-1,2-benzoisotiazol-2(3*H*)-il]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo;
- 10 2-(3-((2-(1-metiletil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)- ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-((2-ciclopentil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-ciclohexanocarbonitrilo;
- 3-[5-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,1-dioxido-1,2-benzoisotiazol-2(3*H*)-il]-3-metilbutanoato de *terc*-butilo;
- 15 2-[4-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-6-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-[4-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-7-ilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
- 20 2-[4-oxo-3-((2-((5-piperidin-1-ilpirazin-2-il)carbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-((2-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-((2-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 25 2-(3-((2-(3-metoxi-1,1-dimetilpropil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-((2-(ciclopentilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 30 3-[5-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]propanoato de *terc*-butilo;
- 5-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]acetato de *terc*-butilo;
- 3-((1-(2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo;
- 35 2-(3-((4-(*terc*-butilisulfonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo;
- 2-(3-((2,2-dimetil-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-((3-hidroxi-2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 40 2-(3-((3-hidroxi-1,1-dioxido-3*H*-espiro[1-benzotiofeno-2,1'-ciclohexan]-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-((2-*terc*-butil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)cicloheptanocarbonitrilo;
- 2-(3-((1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 45 2-(3-((4-(1,3-oxazol-2-il)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(4-oxo-3-((4-(1,3-tiazol-2-il)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-((4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-((4-isoxazol-3-il)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 50 2-(3-((4-isoxazol-5-il)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-((4-(1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-((3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-((4-(1,3-oxazol-5-il)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 55 2-(3-((4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-((2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(4-oxo-3-((4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 2-(3-((4-(3-metiloxetan-3-il)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 60 2-(3-((4-(1-(2-cianoetil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
- 1-[4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-2-metilfenil]-1*H*-pirazolo-4-carboxilato de etilo;
- 6-((1-(2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)quinolina-2-carboxilato de isopropilo;
- 65 2-(4-oxo-3-((4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-

- 1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-[3-((4-[1-(2-cianoetil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-metilfenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 2-[4-oxo-3-((4-[1-trifluorometil]ciclopropil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 5 2-[3-((2-*terc*-butil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 2-[4-oxo-3-((4-[1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 10 2-[3-((4-[2-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 2-[4-oxo-3-((4-piperidin-4-ilfenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 2-[3-((2-acetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 15 2-[3-((1-(difluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 2-[3-((4-[1-metil-1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 20 2-[3-((4-[2-metil-1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)propil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 2-[3-((3-metil-4-[1-metil-1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 2-[3-((2-ciclohexil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 25 2-[3-((3-metil-4-[2-metil-1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)propil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 2-[3-((3-metil-4-[2-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 4-(4-((1-(2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo;
 30 2-[4-oxo-3-((4-[1-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 4-(5-((1-(2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-1,1-dioxidobenzo[d]isotiazol-2(3*H*)-il)ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo;
 35 2-(3-((1,1-dioxido-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-((3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]cicloheptanocarbonitrilo;
 2-(3-((2-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]cicloheptanocarbonitrilo;
 40 *N-terc*-butil-4-((1-[2-cianocicloheptil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)-*N*-metilbenceno sulfonamida;
 2-(3-((2-ciclopentil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]cicloheptanocarbonitrilo;
 45 2-(4-oxo-3-((2-(piperidin-1-ilcarbonil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]cicloheptanocarbonitrilo;
 2-(3-((1,1-dioxido-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]cicloheptanocarbonitrilo;
 2-[3-((4-[1-(4-*terc*-butil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropil]fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 50 1-((1-[4-((1-[2-cianociclohexil]-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)fenil]-2-metilpropil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de *terc*-butilo;
 2-(4-oxo-3-((1-oxo-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 55 2-(4-oxo-3-((1-oxo-2-(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 2-[4-oxo-3-((4-[2-(trifluorometil)pirrolidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-((2-(4-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 60 2-(3-((2-(4-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-((3-hidroxi-1,1-dioxido-2',3',5',6'-tetrahydro-3*H*-espiro[1-benzotiofeno-2,4'-piran]-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 65 2-(3-((3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il]cicloheptanocarbonitrilo;

ácido 4-((1-(2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)benzoico;
 ácido 4-(5-((1-(2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-1,1-dioxidobenzo[d]-
 isotiazol-2(3H)-il)ciclohexanocarboxílico;
 ácido 4-(4-(1-(2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilamino)fenil)-4-hidroxiciclohexano-
 5 carboxílico;
 5-((1-(2-cianociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)amino)-1-metilisoindolin-2-carboxilato de
terc-butilo;
 2-(3-((2-isopropil-1-metilisoindolin-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexano-
 carbonitrilo;
 10 2-(3-((4-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexano-
 carbonitrilo;
 2-(3-((2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo
 [4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-((1,1-dioxido-3H-espiro[benzo[b]tiofeno-2,1'-ciclohexan]-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]-
 15 piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-((1,1-dioxido-2',3',5',6'-tetrahidro-3H-espiro[1-benzotiofeno-2,4'-piran]-5-il)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-
 pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo;
 2-(3-((4-(*terc*-butil sulfonil)fenil)amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-4,4-
 difluorociclopentanocarbonitrilo;
 20 4,4-difluoro-2-(3-([3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-
 1-il)ciclopentanocarbonitrilo;
 2-[4-oxo-3-((4-2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]cicloheptano-
 carbonitrilo;
 25 2-[4-oxo-3-((4-2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclopentano-
 carbonitrilo;
 2-(3-([2-(4,4-difluoro-1-metilciclohexil)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzoisotiazol-5-il]amino)-4-oxo-4,5-dihidro-
 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo; y
 2-[4-oxo-3-((4-[2-(trifluorometil)piperidin-2-il]fenil)amino)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclo
 hexanocarbonitrilo.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier reivindicación anterior o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo para su uso en terapia.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo para su uso en el tratamiento de una afección mejorada mediante la inhibición de las janus cinasas JAK1 y JAK2, seleccionándose dichas afecciones entre artritis, asma y enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades o trastornos autoinmunitarios y cáncer.

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

12. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha afección se selecciona entre artritis reumatoide, artritis juvenil y artritis psoriásica.

13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha afección es asma o enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.

14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha afección se selecciona entre: asma crónica, asma tardía, hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, obstrucción recurrente de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfisema.

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

16. Una combinación que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo y uno o más agentes terapéuticos diferentes para su uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15.